

# Prövningen

Informationsblad från Apotekarsocieteten sektion för klinisk provning

Mars 2012

## Ordförande har ordet

Vi skriver nu 2012 och våren gör sina första försök att värma upp våra sinnen. Det är 2 år sedan AstraZeneca meddelade att man flyttar sin forskning avseende andningsvägarna från Lund (och Charnwood) till Mölndal. Forskningen blev kvar i Sverige men flyttades från Lund, innebärandes att AstraZeneca avvecklade sin verksamhet där. Liknande beslut har nu AstraZeneca tagit gällande neuroscience som det forskas kring i Södertälje. Dock nu med den stora skillnaden att forskningen flyttar från Sverige och forskningsbiten av AstraZenecas verksamhet i Södertälje läggs ner. I Lund berördes 900 personer – cirka 150-200 fortsatte på ett eller annat sätt i Mölndal. I Södertälje berörs 1 100 – 1 200 och bara ett fåtal kommer att fortsätta inom AstraZeneca. Totalt kommer alltså cirka 1 800 – 1 900 personer att lämna AstraZenecas forskning i Sverige. Dessutom är det ett antal andra företag som på senare tid aviserat neddragningar – och några, för att vara rättvisande, som redovisat framgångar.

Vi har tidigare berört att antalet kliniska provningar går ner. Inte bara totalt i hela världen utan också i Sverige – och i Sverige går det ner mer än i övriga världen. Allt detta berör våra medlemmar i Sektionen för klinisk provning. Vi behöver helt enkelt hantera situationen.

När vi diskuterar vad som är lite unikt i Sverige kommer ofta våra register upp. Vi har bra dokumentation på många saker i Sverige och det är väl lite av vårt kännetecken. Tänk om vi kunde hitta former att samköra dessa register utan att den personliga integriteten äventyras. Vi har då tillgång till ganska unik samlad dokumentation över till exempel patienters läkemedelsanvändning och sjukdomsläge samt kanske också spontanrapporterade biverkningar. Det är nog inte helt lätt att samköra detta men troligen finns åtminstone informationen där. Tänk om vi kunde lära oss samköra registren och få de lagliga möjligheter som kommer att krävas. Då har vi kanske en ypperlig situation att bidra med efterfrågade resultat utan att göra kliniska prov-

ningar på nya patienter – vi gör väldesignade retrospektiva studier istället.

En annan möjlighet är att göra så kallade ”icke-interventionsstudier”. Definitionen på dessa studier är nog inte helt klar men i princip så följer vi patienter på ett strukturerat sätt men påverkar inte hanteringen av patienter, varken avseende ordinerad behandling eller gjorda analyser. Dessa studier kanske inte utnyttjar våra register på ett direkt sätt men kanske på någon form av indirekt sätt, till exempel som historisk kontroll eller så?

I styrelsen har vi berört frågan att registerstudier och icke-interventionsstudier kanske är vår väg till framtida framgång. Sammantaget kallar vi ibland detta för ”Real World Evidence” (RWE). En punkt som finns på sektionsens verksamhetsplan för 2012 är att förbereda kurs eller temadag med inriktning mot RWE. Det är många frågor vi behöver lära oss mer om och inte minst vad vi kan använda informationen till. Vi är ju mest vana vid prospektiva, randomiserade kliniska provningar. Nu ska vi hantera icke-randomiserade retrospektiva studier – eller icke-randomiserade prospektiva studier.

Säkerligen går detta men metodologin behöver ses över och kunskaperna vidgas. Vi har således mycket mer att lära och vi kan med tillförsikt se fram emot nya utmaningar.

Visst är det en skönhet i att inse att man aldrig blir fulllärd? Vi kan hela tiden bli lite mer kunniga och mer mångsidiga. Lyckas vi med RWE kan vi både denna biten av klinisk läkemedelsutvärdering och den biten vi sedan många år behärskar bra, nämligen randomiserade prospektiva kliniska provningar.

Jag ser med stor spänning fram emot 2012 – mycket kommer nog att hända och nya år ger nya möjligheter!

**Mikael Åström**



APOTEKARSOCIETETEN

SWEDISH ACADEMY OF  
PHARMACEUTICAL SCIENCES  
Box 1136, 111 81 Stockholm. Tel 08-723 50 00.  
Fax 08-20 55 11. hemsida: www.apotekarsocieteten.se

Bidrag till nästa nummer senast den 10 Augusti 2012.

**Ansvarig utgivare:** Birgitta Karpesjö

**Layout:** Sanna Henriksson

# Redaktionen



Peter Asplund  
[Peter.Asplund@quintiles.com](mailto:Peter.Asplund@quintiles.com)  
Terése Brunsell  
[terese.brunsell@bredband.net](mailto:terese.brunsell@bredband.net)  
Annica Jarl  
[Annica.Jarl@docsglobal.com](mailto:Annica.Jarl@docsglobal.com)  
Lisbet Wahl  
[lisbet.wahl@pfizer.com](mailto:lisbet.wahl@pfizer.com)  
Helena Lomberg (Frågor och Svar)  
[helena.lomberg@bctconsulting.se](mailto:helena.lomberg@bctconsulting.se)  
Karin Johansson  
[karin.ie.johansson@tele2.se](mailto:karin.ie.johansson@tele2.se)  
Sara Vincent  
[sarajvincent@hotmail.com](mailto:sarajvincent@hotmail.com)

## Innehåll

Ordförande har ordet .....	1	Notiser .....	8
Roadshow monitorering .....	3	Läkemedelsverkets föreskrifter om kliniska läkemedelsprövningar på människor (LVFS) 2011:19 .....	9
Praktiska skillnader mellan prövningar på läkemedel och medicintekniska produkter .....	4	Frågor och Svar .....	10
Produkter, prövningar och prövare – att arbeta med studier på medicintekniska produkter .....	4	Kalendariet.....	11
Referat från Gothia Forums konferens .....	6		

### Fakta om Sektionen för klinisk prövning

Vi bildades 1980 som en fristående förening men är sedan 1983 en sektion inom Apotekarsocieteten.

Sektionen har idag 1 300 medlemmar och är den största av Apotekarsocietetens tretton sektioner.

Vår målsättning är att främja utvecklingen och höja kompetensen inom området klinisk prövning.

Vi anordnar årligen ett antal utbildningsaktiviteter och temadagar och deltar i Läkemedelskongressen.

Sektionen delar varje år ut ett stipendium till person som på olika sätt främjat utvecklingen inom klinisk prövning.

I samarbete med övriga intressenter i klinisk prövning i Sverige anordnar sektionen diplomering i klinisk prövning två gånger per år. En oberoende och kvalificerad kvalitetssäkring av personer som är verksamma inom klinisk prövning.

Prövningen kom ut med sitt första nummer 1983 och har sedan dess utkommit med fyra nummer per år.

### Sektionens styrelse 2012

**Mikael Åström**, ordförande, AstraZeneca, Mölndal  
**Christina Kawati Stenberg**, Akademiska sjukhuset, Uppsala

**Charlotte Asker Hagelberg**, Läkemedelsverket, Uppsala

**Henny Gustafsson**, Vårdapoteket Kärnan, Helsingborg

**Gunn Johansson**, Neurologiska kliniken/LAR, Universitetssjukhuset, Linköping

**Kaj Stenlöf**, Centrum för klinisk prövning, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

**Annica Jarl**, Docs, Stockholm

**Ewa Berndtson**, Abbott Scandinavia AB, Solna

**Östen Karlsson**, AstraZeneca Nordic, Mölndal

**Helena Risinggård**, GlaxoSmithKline AB, Solna

**Christine Angelin**, TFS Trial Form Support International, Lund

**Helena Lindberg**, Läkemedelsverket, Uppsala

**Louise Lunt**, adjungerad, Läkemedelskademin, Stockholm

# Roadshow monitorering

Katarina Norrby (GlaxoSmithKline) inledde workshopen med att redogöra för en monitors ansvar och arbetsuppgifter i en klinisk prövning och hur detta har förändrats under de senaste åren. Denna utveckling med förändrade regelverk och uppdaterade elektroniska system påverkar vardagen för en monitor i form av ändrat arbetssätt. Tiden ute på klinik och antalet monitoreringsbesök komprimeras i och med att fler arbetsuppgifter kan utföras utan att monitorn är på kliniken i större omfattning. Planering inför ett monitoreringsbesök blir då ännu viktigare än tidigare.

Katarina Thor (Läkemedelsverket) beskrev vanligt förekommande fynd som auditörer har upptäckt vid olika läkemedelsinspektioner. Nedan följer en summering av dessa:

## CV

Prövarens CV innehåller inte alla uppgifter som krävs enligt regelverket såsom till exempel tidigare erfarenhet av kliniska prövningar och/eller GCP utbildning.

## Delegeringslista

Dokumentet är ej ifyllt på ett korrekt sätt, till exempel att all studiepersonal ej är namngivna, arbetsuppgifter är ej preciserade/ej genomförda enligt praxis på kliniken.

## Kontakter med Läkemedelsverket/ Etikprövningsnämnden

Det framgår inte tydligt vad som har godkänts av Läkemedelsverket och/eller Etikprövningsnämnden.

Årsrapporter, säkerhetsrapporter och/eller slutrapport är ej inskickade.

## Informerat samtycke

Samtycket har signerats först efter studiestart, Fel version av informerat samtycke har använts, Datering av dokumentet är gjord av studiepersonal istället för patient,

Det har tagit för lång tid att införa ett godkänt uppdaterat dokument/amendment.

## Källdata

Journalanteckning avseende besök i studien är ofullständig.

Förteckning över vad som räknas som källdata i studien saknas.

## Genomförande av prövningen

Avsteg från protokollet.

Felaktigt inkluderade patienter, använt "waiver system" för inklusions-/exklusionskriterier.

Patientbesök är ej genomförda enligt protokollet.

Insamling av mer data än vad protokollet tillåter.

Tillägg till protokoll är felaktigt gjort.

## Vanliga avvikelser vid läkemedelsinspektioner



Katarina Thor  
Helena Lindberg  
Gunnar Danielsson

Läkemedelsinspektörer

18, 19, 25 och 31 januari 2012



Godkända amendment introducerade för sent eller inte alls.

Kodbrytning av medicinska skäl där kontakt med sponsor krävs enligt protokollet.  
SAE är inte rapporterade i tid.

## Kvalitetssäkring/Monitorering

Initieringsbesök saknas eller är utfört för tidigt i studien.  
Studien är ej adekvat monitorerad.

Fynd som har identifierats vid till exempel monitorering har ej följts upp av monitor och/eller klinik.

Sekretessförbindelse saknas eller är felaktigt ifyllt.

Aina Öhman avslutade kvällen med att berätta om "Certifiering i monitorering av kliniska prövningar". Certifieringen består av teori, praktisk erfarenhet samt ett avslutande skriftligt prov. Den sökande behöver ha grundläggande kunskaper i regelverk för genomförande av en klinisk prövning och dess processer samt dokumenterad kunskap avseende en monitors arbetsuppgifter och ansvar i en klinisk prövning.

*Sara Vincent*

# Praktiska skillnader mellan prövningar på läkemedel och medicintekniska produkter

”Vad är egentligen skillnaden mellan att göra studier på läkemedel och medicintekniska produkter?”. Den frågan får jag ofta från tidigare kollegor som är kvar inom läkemedelsindustrin, eller från människor jag möter på kurser eller andra sammankomster inom branschen.

Det korta svaret på den frågan är egentligen ”ingen alls”. Det är förstås ett något förenklat ställningstagande.

Klinisk forskning på medicintekniska produkter baserar sig i grund och botten på Helsingforsdeklarationens etiska principer, precis som läkemedelsforskning.

Liksom vid klinisk läkemedelsforskning har vi ett regelverk för god klinisk sed (GCP), som i och med förra årets uppdatering av ISO 14155 (Clinical Investigation of Medical Devices for Human Subjects – Good Clinical Practice) numera står mycket nära ICH:s riktlinjer för läkemedelsstudier.

De största olikheterna består snarare i praktiska skillnader som uppkommer av de olika användningsområdena för en medicinteknisk produkt eller ett läkemedel. Ett läkemedel är, något förenklat, en substans som på något sätt ska administreras i eller på kroppen. För medicintekniska produkter däremot kan användningsområdena skilja sig vitt åt beroende på avsett ändamål och tillverkarens anvisningar. Detta ger en rad olika förutsättningar som avspeglas i gällande regelverk och godkännandeprocesser. Dessa områden har mycket förtjänstfullt beskrivits av Peter Landvall i *Prövningen* April 2011.

De olika förutsättningarna leder också till att det finns delar av det praktiska genomförandet av en studie som är annorlunda. Det är t ex ofta svårt att blinda en studie inom medicinteknik. Två jämförande produkter kan se helt olika ut och det blir därmed uppenbart för den som använder produkten vilken arm patienten är randomiserad till. I sådana fall får man göra vad man kan för att minska

eventuell ”bias”, t ex i den mån det är möjligt tillse att de personer som analyserar labbprover, röntgenbilder etc inte känner till vilken behandling en enskild patient har fått.

Även biverkningsrapporteringen skiljer sig något mot vad vi är vana vid från läkemedelsforskningen. Förutom patienten kan ju även andra personer ta skada av produkten, såsom vårdpersonal som använder den på patienten eller någon som bara råkar befinna sig i samma rum, t ex om en EKG-apparat plötsligt skulle bli strömförande. Sådana händelser måste naturligtvis också rapporteras, liksom fel på produkten som kunde ha orsakat en allvarlig händelse om man inte lyckats vidta åtgärder. Dessutom kan det vara fel på en produkt utan att patienten eller någon annan påverkas alls, men det måste också rapporteras!

Studieprogrammet för en medicinteknisk produkt skiljer sig oftast väsentligt från det för ett läkemedel. En enda studie kan räcka för att besvara de frågeställningar som ställts upp i den kliniska utvärderingen, och det är heller inte ovanligt att produkter CE-märks enbart baserat på data från litteraturen och tidigare klinisk erfarenhet från andra liknande produkter. Därmed skiljer sig också organisationen bakom en klinisk prövning på ett medicintekniskt företag väsentligt åt från motsvarande organisation inom läkemedelsindustrin.

Även inom ett större branschföretag som Astra Tech, som till nyligen haft ett av de stora läkemedelsföretagen i ryggen och har en lång tradition av fokus på kliniska data, är skillnaderna uppenbara. Som prövningsledare på Astra Tech ansvarar du för hela studien, från början till slut, med allt vad det innebär. Förutom att vara projektledare, fungerar du även som monitor, data manager och teknisk support. Vi arbetar också mot kliniker över hela världen. Nedan följer några praktiska exempel ur vår vardag.

*Emma Tällberg*

## Produkter, prövningar och prövare – att arbeta med studier på medicintekniska produkter

Precis som Emma skriver är det produkterna i sig som utgör den absolut största skillnaden mellan kliniska prövningar på läkemedel och medicintekniska produkter. Produkterna spänner över många olika områden; det kan röra sig om allt från till synes enkla plåster som skall fästas på huden till avancerade pacemakers som skall opereras in i kroppen för att med hjälp av elektriska impulser få hjärtat att hålla rätt rytm.

Det som i många fall komplicerar utvärderandet av

medicintekniska produkter är att det praktiska handhavandet av produkten ofta har stor betydelse för behandlingsresultatet. I fallet tandimplantat, som jag jobbar med, kan det kirurgiska ingreppet liknas vid ett hantverk och resultatet är till stor del avhängigt av operatörens tillvägagångssätt. Olika tandläkare har av förklarliga skäl olika sätt att lösa specifika patientfall, vilket gör det utmanande för mig som prövningsledare både att skriva ett studieprotokoll och att få prövarna att följa detta protokoll så att

alla patienter blir behandlade på ett så likartat sätt som möjligt.

Inför protokollskrivandet får jag därför besöka och ringa runt till olika experter och tilltänkta prövare för att fråga exakt hur de praktiskt brukar gå tillväga när de behandlar den för studien aktuella patientgruppen, och be dem förklara varför. Sedan får jag jämföra samman svaren med våra produktspecifika handhavandeinstruktioner till en instruktion som speglar verkligheten för så många kirurger som möjligt och som gör att studien kan nå sitt syfte. Man bör dock vara medveten om att det i den här typen av studier alltid kommer att finnas patienter som inte kan behandlas exakt enligt protokollet, beroende på att de individuella förutsättningarna skiljer sig åt mellan olika patienter. Det kan till exempel röra sig om att det inte finns tillräckligt mycket ben att fästa implantaten i när prövaren väl blottlagt käkbenet och skall börja borra, även om det sett så ut på de röntgenbilder som tagits i förväg. Prövaren kan då bli tvungen att bygga upp benet med benersättningsmaterial eller vinkla implantaten på annat sätt än som var specificerat i protokollet. Å ena sidan är detta viktig information för oss att få in eftersom det är just så här det ser ut i verkligheten, å andra sidan kan resultaten bli svårtolkade om den faktiska behandlingen skiljer sig alltför mycket åt från den tilltänkta.

Detta att prövarna anpassar behandlingen efter patienten grundar sig i att de strävar efter att uppnå bästa möjliga resultat för patienten, och det är förstås bra. Men det beror också på att det generellt sett inte funnits samma vana hos tandläkare som hos läkare att bedriva studier enligt GCP. Många av våra prövare har deltagit i kliniska studier på medicintekniska produkter innan de engageras av oss, men det är få som är vana vid all den monitorering och dokumentation som vi efterfrågar. Detta kan förklaras av att tidigare regelverk inte varit lika detaljerat vad gäller prövningarnas utformning och genomförande.

Innan en studie startar, går vi tillsammans med klinikererna igenom vilka dokument som måste fyllas i under studiens gång och vad som behöver stå i patientjournalerna för att vi skall kunna monitorera studien ordentligt. Detta fungerar oftast utmärkt, men ibland kan vi under monitoreringen stöta på lite väl kortfattade journalanteckningar. I Sverige är journalanteckningarna oftast både utförliga och tydliga, men i andra länder, där journalagarna ser annorlunda ut, är det ibland bara besöksdatumet som journalförs. Genom att lägga in täta monitoreringsbesök vid uppstart av nya kliniker kan detta dock lösas snabbt.

## BIOGRAFI

**Emma Tällberg** arbetar sedan 2009 som klinisk prövningsledare på Astra Tech, med studier inom urologi och kirurgi. Dessutom ansvarar hon för SOP:ar och processer inom avdelningen för kliniska prövningar. Emma är aktiv i styrgruppen för SIG Medical Device inom Apotekarsocieteten och som föreläsare i ISO 14155 för Läkemedelsakademien. Hon har en magisterexamen i farmaceutisk bioteknik och har tidigare arbetat som CRA på Organon AB. Du når Emma på hennes e-post [emma.tallberg@astratech.com](mailto:emma.tallberg@astratech.com)



**Anna Rydberg** är med dr i medicinsk mikrobiologi och har tidigare arbetat som biverkningsutredare på AstraZeneca, där hon bland annat ansvarade för safety-delarna i kliniska prövningar på läkemedel inom olika terapiområden. Sedan 2005 arbetar hon som klinisk prövningsledare på Astra Tech och ansvarar där för studier på tandimplantat. Du når Anna på hennes e-post [anna.rydberg@astratech.com](mailto:anna.rydberg@astratech.com)



**Astra Tech** är ett internationellt företag baserat i Mölndal, som utvecklar, tillverkar och marknadsför dentala implantat samt avancerade sjukvårdsprodukter inom urologi och kirurgi.

Jobbet som klinisk prövningsledare på ett medicintekniskt företag är många gånger komplext eftersom man behöver behärska så många olika typer av arbetsuppgifter och dagligen ställs inför oväntade problem som måste lösas. Men det är också just detta som gör att jobbet blir spännande, varierat och kreativt.

*Anna Rydberg*

# Referat från Gothia Forums konferens 18-19 januari 2012

**Gothia Forum är en enhet inom Västra Götalandsregionen och fungerar som en mötesplats och en frivillig resurs för alla inom industri, akademi och hälso- och sjukvård som arbetar med klinisk forskning i regionen med målet att göra Västra Götaland till den mest attraktiva regionen för högkvalitativ klinisk forskning i Europa.**

Förutom detta så anordnar även Gothia Forum konferenser kring klinisk forskning där även ett mer nationellt perspektiv tas. I år var syftet att ge en inblick i några av de nationella satsningar som pågår i Sverige och utomlands och att ge goda exempel på samverkan inom klinisk forskning. Mycket tid var även avsatt för att de cirka 250 konferensdeltagarna skulle ha en chans att nätverka med varandra, samt att besöka utställningsmontrar.

Konferensen startade med att vi hälsades välkomna av Kerstin Brunnström, ordförande i Sahlgrenska Universitetssjukhusets styrelse som följdes av Kaj Stenlöf, verksamhetschef Gothia Forum, som talade om vikten av att agera regionalt men att även tänka nationellt vad gäller kliniska prövningar. Detta satte den övergripande agendan med konferensen och hur vi i Sverige kan bli attraktivare vad gäller kliniska prövningar och hur vi kan lära av varandra och utav goda exempel från andra länder.

Det första exemplet från utlandet kom från Korea och Chong-Hwan Chang, President of New Drug Development Center på Osong Medical Cluster, som presenterade nationella satsningar på läkemedelsutveckling och forskning i Sydkorea med syftet att göra landet till ett av de sju största inom läkemedelsforskning.

Eftermiddagen startade med det första av tre pass av parallella seminarier:

## **Styrkan i nationella strategiska satsningar**

Inger Ekman, professor och centrumföreståndare på Centrum för personcentrerad vård på Göteborgs Universitet presenterade deras forskning kring personcentrerad vård och hur effektivare den blir genom partnerskap patient-vårdgivare och genom att i vården sträva mot patientens egna mål och inte vårdgivarens. Patient och vårdgivare skapar på så vis en överenskommelse. Inger Ekman gav exempel från höftfraktur studie samt hjärtsvikt studie där man genom personcentrerad jämfört med konventionell vård, förkortade vårdtiderna för de patienterna med personcentrerad vård.

Bengt Glimelius, professor och sammankallande i programberedningen i U-CAN sammanfattade arbetet kring en biobank för klinisk och preklinisk cancerforskning. Idag är huvudområdena kolorektala-, hematologiska-, prostata-, hjärn- och neuroendokrina tumörer. Målet är att inkludera hela Sverige och majoriteten av alla tumörsjuk-

domar. Tanken är att U-CAN materialet på sikt ska finnas tillgängligt för alla forskare.

Stefan Nobel, Vetenskaplig sekreterare KI, presenterade även det Strategiska forskningsprogrammet i Diabetes där man har valt ut några forskningsområden i fokus inom området diabetes.

## **Bli proffs på den kliniska vardagen**

Källdatahantering och uppdatering av regelverk presenterades av Gunnar Danielsson, GCP-inspektör på Läkemedelsverket och Katarina Norrby, senior klinisk prövningsledare på GlaxoSmithKline. Källdata, källdokument samt källdatagranskning (SDV) diskuterades och Gunnar Danielsson belyste nyheterna i den nya lagen LVFS 2011:19 och dess riktlinjer.

Karin Eriksson presenterade biobanksutredningens förslag till en den nya biobankslagen som preliminärt kommer i jan2013.

## **Lean FoU – Hur kan man mäta och styra effektivare FoU-processer?**

Seminarieret handlade om metrics och hur man gör detta bäst. Två representanter från Astra Zeneca, Karin Wingstrand och Corina Dana-Dota, berättade om deras verklighet vad gäller metrics och Kaj Stenlöf, Gothia Forum, informerade oss om ett pågående pilotprojekt i Västra Götalandsregionen där man vill försöka använda liknande metrics i deras verksamhet för att bland annat öka kvalitén inom forskningen.

Efter seminariepasset fortsatte konferensen att blicka utomlands och då hur dagens life science strategi ser ut i England. Tamara Rajah, Junior partner på McKinsey & Company, presenterade hur de stöttat den brittiska regeringen i att etablera en ledande position för nationen inom life science, med fokus på möjligheter för vetenskaplig innovation, samarbete och strategiska investeringar. Regeringen i England och framförallt premiärminister David Cameron hade en tid sett hur företag efter företag nedmonterat sina forskningsanläggningar i England och ansåg att något måste göras för att behålla life science inom landet. Viktiga punkter som Tamara tog upp som framgångsfaktorer var till exempel samarbete där alla grenar av life science måste ha samma agenda och mål med realistiska tidsramar, spetskompetens inom området och support från högsta ort det vill säga regeringen. Initiativet i England blir mycket intressant att följa och aktörer i Sverige har redan uppvakttat regeringen med hänvisning till denna satsning på life science.

Dagen avslutades med en frivillig session om grönt kort för monitorer i samarbete med Sektionen för klinisk prövning på Apotekarsocieteten och mingel med efterföljande middag.

Dag två inleddes med en föreläsning av Anil Jain, Senior VP & Chief Medical Information Officer på Explorys som

presenterade Big Data, Implications for Clinical & Outcomes Research. Serviceplattformen är anpassad för stora informationsmängder som ger möjligheter att påskynda forskning och produktutveckling inom sjukvården och flera stora amerikanska sjukhus är redan knutna till plattformen.

Det andra seminariepasset var nästa punkt på agendan och några utdrag därifrån beskrivs nedan.

### **Svensk forskning i världsklass**

Paul Uvenbrant, överläkare från Sahlgrenska Universitetssjukhuset, presenterade forskningsstrategier inom vården och Staffan Karlsson, Vetenskapsrådet, belyste hur svensk medicinforskning står sig i en nordisk jämförelse. Till skillnad från Sverige, har bland annat Danmark fått betydligt fler citeringar av sina publikationer under det senaste årtiondet. "Nursing och public health" är det område där de nordiska länderna är mest aktiva publiceringsmässigt. Om man tittar utanför Norden så har Kina även inom detta område kommit långt fram de senaste åren.

### **Kvalitetsregister – Hur bibehåller Sverige en ledande position?**

Staten och Landstingen har satt en 5 årig överenskommelse, en stor ekonomisk satsning gällande Nationella kvalitetsregister. Kvalitetsregistren fyller idag en viktig funktion för vårdgivare, bidrar till patientens delaktighet, leder till forskning och nya innovationer och är viktig även för life science industrin. Mona Boström, samordnare för utveckling av de Nationella kvalitetsregistren, Hanna Sjöberg, programchef för Kvalitetsregistercentrum Stockholm (QRC) och Soffia Gudbjörnsdottir, Registerhållare, Nationella diabetesregistret höll varsin presentation kring hur arbete med och vidare utveckling av kvalitetsregistren fortskrider.

### **Samverkan föder framgång – Nationella forskningsprojekt**

Jens Mattson, projektledare LifeGene, berättade om projektet, som anses unikt, för bättre kunskap om hur våra gener, vår omgivning och vårt sätt att leva påverkar vår hälsa. Bakom LifeGene står sex svenska universitet med sina medicinska fakulteter med KI i en koordinerande roll och flera hundra tusen personer ska rekryteras som frivilliga under de kommande åren.

Bim Boberg, Chef och projektledare för SCAPIS, på Hjärt-Lungfonden och Göran Bergström, professor Sahlgrenska akademien, överläkare Sahlgrenska Universitetssjukhuset informerade sedan om SCAPIS som är ytterligare ett jätteprojekt där 30 000 patienter i åldern 50-65 år ska inkluderas under en treårsperiod. Projektet har till syfte att bygga upp en data-, bild- och biobank till stöd för forskning inom hjärt-, kärl- och lungsjukdomar och en pilot med 1 000 patienter kommer starta på Sahlgrenska andra kvartalet i år.

Efter lunchen tog seminariepass tre vid:

### **Hälsoekonomi – nyttan med register**

Katarina Steen Carlsson, Projektledare, Institutet för Hälso- och sjukvårdsekonomi (IHE) inledde seminariet

med att föredra "Nya läkemedel, kan vinsterna motivera kostnaderna?". Hon lyfte frågan hur vinsterna egentligen ska värderas och vilka beslutssituationer som man står inför från olika perspektiv så som enskild patient, samhället (subvention eller ej) eller som vårdcentraler med eget ansvar för läkemedelskostnaderna. Katarina Steen Carlsson gav exempel från en utredning av lipidsänkare för att titta på värdet av statiner.

Love Linnér, Uppföljningskoordinator på TLV höll den andra presentationen i seminariet som handlade om registerstudier som underlag för uppföljning av subventionsbeslut. Love Linnér berättade om deras arbete i att följa upp subventionsbeslut där besluten i vissa fall kan vara begränsande och där företagen behöver följa upp antaganden av data på subventionerat läkemedel. I dessa fall gör TLV en ny värdering och omprövning av det tidigare subventionsbeslutet.

Siwert Gårdestig, programdirektör på Försäkringskassan avslutade med att presentera Försäkringskassans syn på samverkan av kunskapsbyggandet. Han menade på att här finns mycket att göra. Sjukskrivningskostnaderna är lika höga som hälso- och sjukvårdskostnaderna. Skulle man kunna koppla ihop effekt av sjukvård och konsekvens för sjukskrivning? Intressanta frågeställningar att utreda vidare menade Siwert Gårdestig.

### **Framtiden för medicinsk forskning i Sverige**

Först berättade Mats Jontell, projektledare och professor på odontologiska institutionen vid Sahlgrenska akademien att ett nytt e-journalsystem är på gång inom tandvården.

Efter det tog Petter Björquist, avdelningschef och senior forskare på Cellartis, över och höll ett föredrag om stamceller som är företagets specialitet. Forskningen inom området går mycket fort och man ser idag mycket positivt på framtiden där stamcellerna kan användas inom läkemedelsutveckling och olika former av terapier.

Johanna Adami, direktör på VINNOVA och Mats Ulfendahl, huvudsekreterare på Vetenskapsrådet talade om finansierarnas roll i utvecklingen av den kliniska forskningen och om nya pengar de vill skjuta till. Framförallt verkar det som projekt som har möjlighet att lyckas nå marknaden så småningom, ligger i fokus för dessa nya pengar.

### **Så bidrar vi till en svensk Life Science satsning**

Föredraget handlade om olika life science satsningar i Sverige där det idag görs mycket och bland annat presenterade Anette Orheim, kommunikationschef på Medicon Village, företaget i Lund som bygger upp en "by" med forskning, innovation och företagande samlat i Astra Zenecas gamla lokaler.

Bo Norrman, strategisk rådgivare inom Life Science, Västra Götalandsregionen presenterade möjligheter och utmaningar för life science i Västra Götalandsregionen.

Ulf Landegren, vice director SciLifeLab, Uppsala berättade om möjligheter inom biovetenskaplig forskning i Uppsala med samverkan i Umeå och Stockholm där man kan samordna kunskap och teknologi.

Sista punkten på agendan innan Kaj Stenlöf avslutade

konferensen var en paneldebatt med frågeställning om vi tar vara på patienternas rätt att delta i forskningsstudier. Utan patienter kan vi såklart inte bedriva studier och enligt en undersökning från Cancerfonden uppgav kliniker inom urologi, onkologi och kirurgi att mindre än 10 procent av deras patienter ingår i kliniska studier. Frågan till panelen var följaktligen att varför det ser ut som det gör och vad vi kan göra för att förbättra det låga patientdeltagandet. Panelen bestod i representanter från Kerstin Mårdberg, Gyncancerföreningen, Jacob Lagercrantz, Cancerfon-

den, Roger Juhlin, MSD och Boel Mörck, reumatologen Sahlgrenska med Kaj Stenlöf som moderator och det som framkom var att det egentligen inte finns några motsättningar i ämnet men att lösningen kanske inte är så enkel. Gothia Forums nästa konferens kommer därför att fokusera mycket mer på detta ämne och förhoppningsvis får vi fler förslag på lösningar då.

*Camilla Pettersson, Jonas Venge  
och Lovisa Schalin, Pfizer AB*

## Notiser

### Ny medlem i redaktionen – Sara Vincent

Sara Vincent är diplomerad inom klinisk prövning och arbetar som Clinical Site Manager. Efter sin examen vid Karolinska Institutet och Hälsohögskolan arbetade hon som forskningssjuksköterska i några år för att sedan ta steget in i läkemedelsindustrin. Sara har arbetat med kliniska prövningar inom olika terapiområden sedan 1997 både på CRO och läkemedelsföretag och ser fram emot att bidra till Prövningen.



### Ny styrelseledamot i Sektionen för klinisk prövning

Christina Kawati Stenberg arbetar som studiekoordinator och monitor vid Kliniska Forsknings- och Utvecklings Enheten (KFUE) vid Onkologiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala. Christina har arbetat som forskningssjuksköterska i många år och har en magisterexamen i onkologi. Christinas erfarenhet inom kliniska prövningar omfattar både det kliniska arbetet med patienterna i studierna, monitorering av akademiska studier samt koordinering av både nationella och internationella studier.



### Diplom i klinisk prövning 30-31 maj i Stockholm!

Diplomet är ett bevis på kunskap och färdigheter inom området klinisk prövning. Det ger en ökad kunskap om kliniska prövningar, en upprätthållen och på sikt höjd standard, ett stärkt förtroende för kliniska prövningsledare och forskningspersonal men också en förhöjd professionell självkänsla. I Sverige finns det totalt 135 diplomerade kliniska prövningsledare, forskningssjuksköterskor och läkare.

Sista ansökningsdag är den 31 mars. På [www.apotekarsocieteten.se](http://www.apotekarsocieteten.se) finns utförlig information och ansökningshandlingar. Där kan man hämta många av de dokument som finns på listan över rekommenderad litteratur att läsa inför examinationen. Vid frågor om diplomeringen kontakta Petra Flygare, tel 08-723 50 87, e-post [petra.flygare@apotekarsocieteten.se](mailto:petra.flygare@apotekarsocieteten.se)

### Certifiering i monitorering av kliniska prövningar

För att främja en fortsatt hög standard på genomförande av kliniska prövningar i Sverige har Sektionen för klinisk prövning inom Apotekarsocieteten tagit initiativ till en certifiering avsedd för personer som ska genomföra monitorering av kliniska prövningar, både akademiska och företagssponsrade. Med certifieringen vill vi ge ett verktyg för att stärka nya monitorer i sin yrkesroll och bidra till kvalitetshöjning av genomförda studier/kliniska prövningar. Inför att vi startade arbetet hade vi avstämning med ett flertal intressenter som Svenska Läkarförbundet, SKL, Läkemedelsverket, LIF, representanter för CRO. Samtliga ser det som positivt att sektionen har tagit detta initiativ

Själva certifieringen utgörs av ett internetbaserat prov. Testet är uppbyggt av både kunskapsfrågor och situationsanpassade frågor under ett antal rubriker där varje del måste vara godkänd. Provet kan genomföras efter godkänd ansökan. Certifieringen är i första hand avsedd för personer som just börjat monitorera självständigt men även personer som har längre erfarenhet är välkomna.

För att få göra testet krävs både teoretiska kunskaper och praktiska erfarenheter. De teoretiska kunskaperna är dels de regelverk som finns men även allmän kunskap om vad kliniska prövningar är och genomförandet av dem inklusive olika funktioners ansvar och befogenheter. Den praktiska erfarenheten ska ha inhämtats under de senaste 12 månaderna genom att man medverkat i olika moment vid monitorering.

Redan nu hittar du information på hemsidan men i slutet av mars/början av april kommer de sista delarna som datum, betalningsrutin med mera. [Läs mer här.](#)

*Arbetsgruppen genom Birgitta Karpesjö*



# Läkemedelsverkets föreskrifter om kliniska läkemedelsprövningar på människor (LVFS) 2011:19

Sedan den 1 februari 2012 gäller Läkemedelsverkets föreskrifter om kliniska läkemedelsprövningar på människor (LVFS 2011:19). Samtidigt upphävdes Läkemedelsverkets föreskrifter och allmänna råd (LVFS 2003:6) om klinisk prövning av läkemedel för humant bruk, Läkemedelsverkets föreskrifter och allmänna råd (LVFS 2005:3) om klinisk prövning av läkemedel på underåriga samt föreskriftsändringen 2006:1.

De nya föreskrifterna har varit efterlängtade eftersom flera lag- och förordningsändringar, samt nya riktlinjer från EU kommissionen inneburit att LVFS 2003:6 har varit föråldrad i flera avseenden.

LVFS 2011:19 har jämfört med LVFS 2003:6 genomgått markanta strukturella förändringar, till exempel:

- De allmänna råden har exkluderats och istället har de infogats i ett separat dokument "Vägledning till Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2011:19) om kliniska läkemedelsprövningar på människor"
- Upplysningsbestämmelser som hänvisar till överordnade författningar har infogats.
- Bestämmelser med oklart bemyndigande har tagits bort.

Ovanstående förändringar har inneburit ett tydligare och mer lättläst regelverk och som genom sin anpassning till EU kommissionens riktlinjer bidrar till en större enhetlighet och underlättar vid ansökan om och genomförandet av kliniska läkemedelsprövningar. Dessvärre finns fortfarande bestämmelser i föreskrifterna om vad som skall insändas till de regionala etikprövningsnämnderna för information/kännedom, till exempel "End of Study", vilket är olyckligt, med anledning av att vissa regionala etikprövningsnämnder tydligt deklarerat att de inte vill ha dokumentation för information/kännedom.

Nedan beskrivs kortfattat några av de nyheter/förtydligande som ingår i LVFS 2011:19, eller vägledningen, jämfört med LVFS 2003:6:

- Nya begrepp/definitioner har infogats, till exempel icke-prövningsläkemedel, koordinerande prövare, prövningsställe, underårig, dessutom har önskad händelse ersatts av begreppet "incident" och önskad reaktion av "biverkning".
- Prövningar där prövningsläkemedlet ges till människor för första gången ska utformas med särskilt stor omsorg, i synnerhet när det gäller att identifiera och minska riskerna för försökspersonerna. Prövningsstället ska vara ändamålsenligt vad gäller lokalernas utformning, personalens kompetens och interna rutiner

för säkerhetsövervakning och akutvård. Enligt "Vägledningen" framgår vidare att en inspektion på prövningsstället vanligtvis ingår som ett led i ansökan under ansökningsperioden.

- Förtydligande bestämmelser angående delegeringar har adderats. I "Vägledningen" anges att legitimerad läkare eller legitimerad tandläkare ansvarar för att inhämta samtycke till deltagande i en klinisk läkemedelsprövning. I utpräglade undantagsfall, får samtycke inhämtas av annan hälso- och sjukvårdspersonal. Till exempel om behandling enligt prövningsprotokollet måste inledas under omständigheter där läkare inte kan närvara, till exempel under amulanstransport. Proceduren för inhämtande av samtycke ska framgå av ansökan till etikprövningsnämnd, som bedömer procedurens lämplighet.
- Ansökan om tillstånd att genomföra klinisk läkemedelsprövning, och tillhörande dokumentation ska sändas till Läkemedelsverket elektroniskt. Tydligare bestämmelser om ansökans innehåll och kraven på den bifogade dokumentationen. Läkemedelsverket implementerade redan under den senare delen av 2010 EU kommissionens riktlinjer (2010/C82/01) i den omfattning som då var möjligt.
- Nya detaljerade bestämmelser angående distribution och hanteringen av prövningsläkemedel. I "Vägledningen" finns bra och detaljerad beskrivningar som berör flera av de frågor som uppkommit med anledningen av apoteksavregleringen.
- Att sponsorn omedelbart ska informera Läkemedelsverket om det inträffat överträdelser av gällande regelverk eller sådan avvikelser från prövningsprotokollet som i något väsentligt avseende kan påverka försökspersonens integritet, säkerhet eller prövningens vetenskapliga värde.
- Att sponsorn inom nittio (90) dagar efter att prövningen i sin helhet avslutats på alla prövningsställen ska rapportera till Läkemedelsverket och den regionala etikprövningsnämnden att prövningen är avslutad såsom det fastställts i prövningsprotokollet.

Med anledning av LVFS 2011:19 har även samtliga nationella mallar, som finns tillgängliga på LIFs och Apotekarsocietetens hemsida granskats och i förekommande fall reviderats. Samtliga mallar har erhållit versionsdatumet 2012-03-01.

*Östen Karlsson,  
Senior Clinical Process Manager,  
AstraZeneca, Nordic MC*



# Frågor och Svar

**Välkommen till Frågor & Svar – spalten där vi tar upp aktuella frågor som rör arbetet med kliniska prövningar. Frågorna från läsekretsen diskuteras och svaren stäms av med tolkningsföreträdare/ämnesföreträdare samt styrelsen. I styrelsen sitter representanter för såväl Läkemedelsverket, läkemedelsindustrin, sjukvården och apoteken.**

Ansvariga för spalten blir efter Helena Lomberg en grupp bestående av följande personer.

**Östen Karlsson** ([osten.Karlsson@astrazeneca.com](mailto:osten.Karlsson@astrazeneca.com))  
Arbetar som Senior Clinical Process Manager på AstraZeneca, Nordic MC. Har arbetat med kliniska prövningar inom AstraZeneca under cirka 20 år, med diverse olika roller, och 10 år i vården.

**Karin Leire** ([karin@leire.com](mailto:karin@leire.com))  
Arbetar som nordisk affärsområdeschef för bemanning på TFS i Norden och sitter på kontoret i Stockholm. Utbildad biomedicinare och diplomerad klinisk prövningsledare.

**Eva Adas** ([eva.adas@pfizer.com](mailto:eva.adas@pfizer.com))  
Började 1998 som CRA på Pfizer AB. Har under sina år på Pfizer haft flera olika roller, men under de senaste åren varit gruppchef för CRAer. Utbildad Farm Mag och diplomerad klinisk prövningsledare.

Välkommen att skicka dina frågor till någon av ovanstående.

**Fråga 1.**  
**När träder nya LVFS i kraft och var på LV:s hemsida hittar man den?**

**Svar:**  
Läkemedelsverkets nya föreskrifter om kliniska läkemedelsprövningar på människor, LVFS 2011:19, trädde i kraft den 1 februari 2012 och finns sedan dess på LV:s hemsida. Man har även publicerat en tjugosidig vägledning med syfte att ge en enhetlig beskrivning och tillämpning av föreskriften. Sökväg för att nå LVFS 2011:19 med vägledning är [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se) och sedan 'Företag', 'Läkemedel', 'Kliniska prövningar'.

**Fråga 2:**  
I studieprotokollet står det att sponsorn skall kontaktas innan kodbrytning sker i IVRS-systemet. Man tryckte även på detta under prävarmötet, för att förhindra att behandlingskoden bryts i onödan. Är det inte den som har det medicinska ansvaret som avgör om koden ska brytas eller ej?

**Svar:**  
Enligt ICH-GCP 4.7 ska prövaren följa studiens randomiseringsprocesser, om sådana finns, och försäkra att koden endast bryts i enlighet med protokollet. Om studien är blindad, skall prövaren omedelbart dokumentera och klargöra för sponsorn kring en för tidig kodbrytning (till exempel avblindning av misstag, avblindning på grund av en SAE) av prövningsprodukten/erna.

Vägledningen till LVFS 2011:19 gällande brådskande säkerhetsåtgärder (1 och 2 §§) säger: Försökspersonernas säkerhet får inte äventyras i en klinisk prövning. Både sponsorn och prövaren är skyldiga att tillvarata försökspersonernas säkerhet. Denna skyldighet medför att prövaren och sponsorn får vidta åtgärder utan föregående godkännande från Läkemedelsverket om dessa är nödvändiga ur ett säkerhetsperspektiv.

I en dubbelblind prövning är det viktigt att prövaren har omedelbar tillgång till och kan bryta koden för en enskild försöksperson om kännedom om den faktiska behandlingen är nödvändig för det fortsatta omhändertagandet av försökspersonen. Processer för att hantera sådana situationer ska finnas på plats och beskrivas i protokollet eller specifik studiematerial. Sponsorn får inte i onödan försvåra eller fördröja prövarens kodbrytning.

För att kunna efterleva ICH-GCPs grundprincip 2.3 (Rättigheter, säkerhet och välbefinnande hos försökspersonerna är de viktigaste övervägandena och bör ha företräde framför intressen vetenskap och samhälle) är det av yttersta vikt att prövaren ska kunna bryta behandlingskoden omedelbart utan att få ett godkännande från sponsorn. Formuleringen i protokollet som du beskriver i din fråga är således ej acceptabel, utan borde snarare vara något i likhet med ”sponsorn kan vid behov kontaktas innan kodbrytning sker såvida det ej utgör en risk för patienten”. Tydlig information från sponsorn med exempel på fall då avblindning kan undvikas utan att detta äventyrar försökspersonens säkerhet är dock positiv, och kan hjälpa till att motverka avblindning på grund av misstag och/eller okunskap.

Denna fråga har även identifierats av de europeiska inspektörerna. Deras synpunkt går att finna på EMA's hemsida via följande länk ([Q&A: Good clinical practice](#))

[\(GCP\) – GCP matters – Question 6: Can the sponsor require that the investigator contacts sponsor before unblinding study medication?\)](#)

### Fråga 3:

Måste alla AE journalföras?

### Svar:

En patientjournal är till för patientens vård (Patientdatalag (2008:355, 3 kap, 5-7 §§)). Därmed behöver händelser som klassas som AEs (oönskade händelser – incident enligt LVFS 2011:19) i en klinisk prövning INTE journalföras till exempel huvudvärk vid enstaka tillfällen eller en lätt luftvägsinfektion, om behandlande läkare anser att dessa incidenter inte är viktiga för patientens framtida vård och behandling.

I studieparmen på varje klinik bör det finnas ett dokument som specificerar var man finner källdata för den data som samlas in i studiens CRF, till exempel journalen, CRF-Fen eller en AE lista. Använd med fördel standardmallen som finns tillgänglig på följande länk <http://www.swep-harm.se/templates/SPstandard.aspx?id=2973> ”Origin of Source Data”).

I en situation då behandlande läkare ej finner det korrekt att dokumentera AEs i journalen, bör han/hon på källadatadokumentet specificera var de källdataförs, till exempel på separat AE lista eller CRF. Det är dock viktigt att observera att bedömningen huruvida en AE är relaterad till studieläkemedel eller ej skall göras för alla AEs och kan enbart göras av ansvarig prövare eller av denne delegerad medprövare. Om man anger CRF som källdata för AEs, kan även kausalitetsbedömningen (om AEn är relaterad till studieläkemedlet eller ej) dokumenteras i enbart CRF:et. (LVFS 2011:19, 4 kap. 4 §).

Alla oönskade händelser (incidenter) som misstänks vara relaterade till studieläkemedlet ska journalföras för patientens säkerhet. Detta för att förhindra att patienten vid senare tillfälle skall förskrivas aktuellt studieläkemedel eller liknande substans.

*Östen, Karin och Eva.*

**Välkommen att skicka din fråga till någon av oss, som är ansvarig för frågespalten.**

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



»Det är inte vad en person säger att han tänker, utan det han gör, som visar vad han tänker.«

*Isaac Basheris*

## Kalendariet



### APRIL

#### 3rd Clinical Trials in the Nordic Countries – a conference in cooperation

18-19 april, Arlanda/Stockholm

The 2012 conference will offer a unique opportunity to listen to both the FDA, the EMA and the national Nordic authority representatives presenting their perspectives on clinical trials. Current guidelines and reflection papers will be presented and discussed. Time will also be devoted to discussing how we can collaborate in order to make the Nordic region more attractive for trials.

### MAJ

#### Avtal och kontrakt vid kliniska prövningar

15-16 maj, Märsta

#### Den kliniska studierapporten

– att skriva enligt ICH E3

29-30 maj, Bro

### SEPTEMBER

#### GCP i det kliniska prövningsarbetet

4-6 september, Rimbo

#### Praktiska aspekter på design och statistisk analys av kliniska prövningar

18-19 september, Sigtuna

#### Kvalitetssäkring av kliniska prövningar

– samarbete och genomförande på prövningsstället ur både klinikens och sponsorns perspektiv

26-27 september, Märsta

Detta är en omarbetad version av kursen som tidigare hette ”Site audits vid kliniska prövningar”. Kursen tar upp kvalitetssäkringsarbetet runt kliniska prövningar på prövningsstället, ur både klinikens och sponsorns perspektiv. Den vänder sig till dig som har övergripande ansvar för kvalitetssäkring av kliniska prövningar, vare sig du arbetar inom industrin eller på prövningsstället, med akademiska studier eller industrisponsrade.

#### Grundkurs i klinisk läkemedelsprövning

9-11 oktober, Sigtuna