

Prövningen

Informationsblad från Föreningen för Klinisk Prövning



I detta nummer bl.a.:

- Ordföranden har ordet
- Etiklagen
- Monitorering
- Auditörsgrupp
- Frågor och svar
- Varför fas IV?

Oktober 2003



Ordföranden har ordet

September månad har börjat, sommaren 2003 ligger bakom oss. Precis som vanligt ville jag för mycket på fem semesterveckor. Spela golf, träna, göra utflykter med barnen i familjen, ägna mer tid åt föräldragenerationen, umgås med vänner, njuta av långa frukostar med tidningen, läsa böcker osv. Givetvis kan man inte hinna allt på fem veckor men egentligen är jag väldigt nöjd för det blev mycket av vad jag planerat. Många vill inte planera semestern men jag tillhör dem som vill veta vad varje dag kan komma att bjuda.

Under tiden som många av oss har haft semester så har det hänt saker inom området klinisk prövning. Sverige har fått en lag om etikprövning 2003:460 som antogs av riksdagen 4 juni. Dessutom kom Läkemedelsverkets föreskrifter och allmänna råd om klinisk prövning av läkemedel för humant bruk, LVFS 2003:6 i tryck 28 juli. Lagen om etikprövning träder i kraft 1 januari 2004 och LVFS träder i kraft 1 maj 2004.

Vad ovanstående innebär i praktiken återstår att se. Det vi kan göra under tiden tills de olika regelverken träder i kraft är att förbereda oss genom att sätta oss in i skrivningen av LVFS respektive lagen om etikprövning.

LVFS 2003:6 är ju den nationella tolkningen och föreskriften utifrån EU direktivet om kliniska prövningar 2001/20/EG från 4 april 2001 och som kommer att ersätta LVFS 1996:17. När man läser den nya LVFS så slås man av att man refererar till ICH guidelines och andra dokument mycket mer än i den idag gällande LVFS 1996:17. Detta innebär att man inte gör tolkningar av ICH utan istället refererar till ICH. Detta ställer större krav på oss som enskilda läsare och användare att själva vara uppdaterade på vad som står i olika dokument.

I förra numret av Prövningen var det ett långt referat från temadagen om EU direktivet där det presenterades synpunkter på vad det kan innebära för olika parter. I stora drag innebär direktivet kanske ingen större skillnad. Dock medför direktivet en skärpning i vissa delar t.ex. samtycke till forskning på utsatta grupper och större krav när ett forskningsprojekt ska genomföras på beslutsinkompetenta personer. Det är också en skärpning av kraven på provarens kompetens och likaså kraven på att verksamhetschefen har tänkt efter lite mer vad gäller resurser för en prövning i form av tid, personal och utrustning. För att möta dessa krav har Föreningen för klinisk prövning tänkt genomföra en tvådagars utbildning för provare/forskare. Du kan läsa lite mer om denna kurs på sidan 10.



Den nya lagen om etikprövning av forskning som avser människor 2003:460 träder i kraft 1 januari. Många undrar hur detta ska hinna hitta sin form till 1 januari 2004. Läkemedelsföretagen är oroliga för ansökningsprocedurerna och de som idag arbetar inom forskningsetikkommittéerna känner också en ovisshet. Kanske vi ska höja blicken lite och fundera över hur andra länder t.ex. Italien med ca 300 etik-kommittéer idag ska lösa detta. Kanske är det så att Sverige har kommit en bra bit på väg i och med den organisation vi har idag eftersom den i mångt och mycket liknar den som ska komma.

För att ytterligare ge möjlighet till att räta ut frågetecken om EU direktiv och lagen om etikprövning så har Föreningen för klinisk prövning en temakväll i detta ämne den 25 november, se separat inbjudan här intill.

Den närmsta tiden framför oss kommer antagligen att vara mer oförutsägbar än tidigare. Men kom ihåg:

Utmaningarna finns här. Vi jobbar tillsammans med dem.

Solveig Wennerholm
Er ordförande

Årsmöte och temakväll

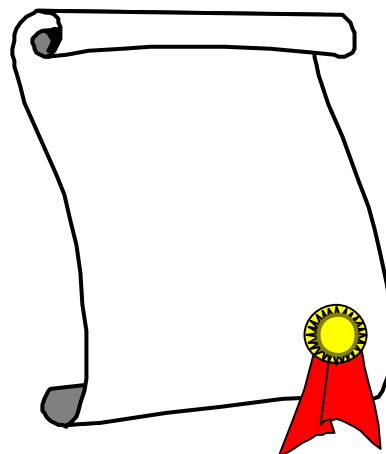
Föreningen för klinisk prövning inbjuder till Föreningens årsmöte tisdagen den 25 november 2003 kl 18:00 i Westmanska palatset, Stockholm.

Därefter en temakväll kl 19:00 – 21:00 med rubriken:

EU– direktivet och lagen om etikprövning av forskning som avser människor.

I samband med temakvällen delas också ut diplom till fyra diplomander från sommarens diplomering. De som blev godkända då är:

- **Eva Adås Pfizer Täby**
- **Marie Lindahl TFS Stockholm**
- **Åsa Stilwell Pfizer Täby**
- **Ulla Ålander Confero AB Falkenberg**



Separat mer utförlig inbjudan kommer till medlemmar med kallelse och dagordning till årsmötet.

Välkomna !





Etiklagen

Den nya lagen om etikprövning av forskning som avser människor togs i riksdagen i början av juni och den börjar gälla 1 januari 2004.

I dagsläget finns mycket osäkerhet om formerna för hur det ska fungera rent praktiskt. Det kommer att finnas sex regionala nämnder. Det kommer också att finnas en central nämnd som är kopplad till Vetenskapsrådet dit sökande kan överklaga beslut. Var och en av de sex regionala nämnderna kommer att ha en eller flera avdelningar för medicinsk forskning och en avdelning för samhällsvetenskaplig forskning. Antalet avdelningar för medicinsk forskning blir fyra i Stockholm, två i Lund, Göteborg och Uppsala samt en i Linköping och Umeå. Nytt är att en erfaren domare kommer att vara ordförande i varje avdelning inom de regionala nämnderna.

Lagen kan man hitta på
<http://rixlex.riksdagen.se>.



Här någonstans i högen ligger nya etiklagen..



Monitorering av prövarinitierade studier

I LVFS 1996:17, 15 kap står det skrivet om kvalitetskontroll och kvalitetssäkring vid klinisk läkemedelsprövning.

Där står att det skall ske en fortlöpande kontroll av de metoder som används och av kvaliteten för data som samlas in. Principerna för denna kontroll skall anges i ett prövningsprotokoll eller i en skriftlig instruktion, även kallad Standard Operating Procedure (SOP).

Det står också att de som svarar för kvalitetskontroll (monitor) och kvalitetssäkring (auditör) skall vara tillräckligt kvalificerade för sina uppgifter. SOPar skall finnas upprättade för deras arbete. Kvalitetssäkringssystemet skall vara oberoende av dem som är direkt inblandade i det praktiska genomförandet av prövningen. Här ger vi några tankar runt monitorering av prövarinitierade studier.

I dagsläget kvalitetskontrolleras (monitoreras) alla kliniska prövningar som initieras från läkemedelsindustrin och har så gjorts sedan många år tillbaka. Inom läkemedelsindustrin finns idag ett väl utarbetat system med kompetens, SOPar och ekonomiska förutsättningar för detta.

Läkemedelsverkets föreskrifter har gällt sedan januari 1997 men Läkemedelsverket har först under senare år blivit mer tydliga med att kräva oberoende kvalitetsgranskning när tillstånd givits till en klinisk läkemedelsprövning initierad från prövare. Detta har lett till en ny situation som inte är så lätt att hantera för den enskilde prövaren.

En ny uppgift

Att kvalitetsgranska prövarinitierade studier är en ny arbetsuppgift för forskningsenheter, forskningsteam och forsknings-sjuksköterskor. Hur går man tillväga för att sätta upp ett system för kvalitetsgranskning och hur skaffar man sig kompetens och resurser?

I föreskrifterna står att man ska ta fram SOPar för arbetet, man ska ha checklistor och skriva monitoreringsrapporter. Kunskap om ovan nämnda områden kan man få via utbildningar och erfarenhetsutbyte med kompetenta personer från olika håll.

Kvalitetstänkande från början

I arbetet med att bygga upp kvalitetsgranskning av prövarinitierade studier finns en annan problematik. I många prövarinitierade studier behöver man börja med att bygga in mer kvalitet redan då en studie planeras. Man måste se till att protokollet innehåller essentiella delar, att patientinformationen uppfyller kraven, att informations- och samtyckesproceduren är tillgodosedd, att det finns ett CRF, att dokumentationen i patientjournal görs på ett korrekt sätt och ta tag i budget och avtal. Dessutom ska man försäkra sig om att läkemedelshantering sköts enligt föreskrifter, att läkemedel går via apotek osv. Listan blir genast lång för att föreskrifterna ska uppfyllas och ovan nämnda är absolut inte självklart med i den planering prövaren gjort för sin studie. Om inte ovan nämnda finns eller uppfyller riktlinjerna vad ska man då monitorera utifrån? Hur monitorerar man AE om det inte finns ett avsnitt om detta i protokollet och inget CRF finns? Det är ibland en bestämd uppfattning hos prövaren att det endast är effekt som ska studeras i en viss studie, adverse event vet man ju sedan tidigare att det inte finns...



Utbildning

Var börjar man då detta kvalitetsarbete? Ett sätt att klara en basal nivå är att organisera så att forskningssjuksköterskor monitorerar andra klinikers, andra forskares kliniska prövningar än där de själva arbetar. Det här sättet är lättare ur budgetsynpunkt. För att klara arbetsuppgiften behövs en grundkompetens för monitorering. Idag finns utbildning i detta moment på flera håll i landet i de 5, 10 eller 20 poängs utbildningar som genomförs regelbundet. Föreningen för klinisk prövning har också en tvådagars utbildning "Monitoreringskurs för forskningssjuksköterskor" som genomförts vid två tillfällen.

Utbildningsmomenten i "Monitoreringskurs för forskningssjuksköterskor" innefattar grunden för att kvalitetsgranska en klinisk prövning: nämligen grundkunskap om vad regelverket säger om syftet med kvalitetskontroll, kvalitetssäkring, prövaransvar, sponsoransvar och hur man implementerar detta i en klinisk prövning i samband med sjukvård. Kursdeltagarna introduceras i uppgiften att utarbeta checklistor, Standard Operating Procedures och slutligen att utforma en monitoreringsrapport utifrån vad riktlinjerna säger. Dessa moment genomförs som grupparbeten där man tar nytta av varandras olika erfarenheter och kunskaper. Det som hela tiden är en röd tråd i kursen är att man måste börja försiktigt med små steg och att detta får växa fram, det är en process som man startar. Precis som läkemedelsindustrin började en gång för ca 15 år sedan med små steg så får kvalitetsgranskning av prövarinitierade studier ske med små steg eller kanske t.o.m ibland ett steg fram och två bak!

Prioriteringar

Egen erfarenhet säger att kvalitetsgranskning i prövarinitierade studier ibland får styras av hur stor budget man kan skrapa fram för detta. Det låter inte klokt - det är väl riktlinjerna som ska styra, men verkligheten är ibland en annan. Kvalitetsgranskning är något som prövaren oftast inte har planerat för när han/hon har sökt pengar för sin studie utan plötsligt står med ett tillstånd för att genomföra studien med en mycket begränsad budget. Då får man som monitor fundera över vilka moment som är de absolut viktigaste att ta tag i och lägga fram det försiktigt inför prövaren. Annars slår han/hon bakut och då har man inget vunnit.

Man ska som oberoende monitor i en klinisk prövning kunna fullgöra LVFS föreskrifter och huvudmomenten i GCP.

Se till patientens säkerhet och integritet.

Ta fram tillförlitliga data av hög kvalitet.

Det man inte kan ge avkall på är att det finns godkännande från forskningsetikkommitté och tillstånd från Läke- medelsverket för genomförande och att informations och samtyckes- proceduren är korrekt. Detta är absoluta grundkrav.





Ett steg I taget

Problemet är sedan att det är många fler moment och dokument som kräver en viss standard för att man ska kunna fullfölja kraven. Var kan man sätta gränsen?

Det finns inget konkret svar på detta. I dagsläget vet jag bara att man får lösa det från studie till studie. Man får se det så att man har höjt standarden en bit med den insats man utfört. Förhoppningsvis har man bidragit med ökad kunskap hos de involverade i studien vilket gör att kommande prövarinitierade studie kan planeras på ett ännu bättre sätt.

Eftersom kvalitetsgranskning av prövarinitierade studier är en process som har startat inom sjukvården och institutioner är behovet av utbildning stort. Därför kommer "Monitoreringskurs för forskningssjuksköterskor" återigen i januari 2004.

Solveig Wennerholm
Forskningssjuksköterska/monitor

NYA LVFS 2003:6

Fr.o.m. 1 maj 2004 gäller nya föreskrifter för klinisk läkemedelsprövning på människa. Den nu gällande LVFS 1996:17 kommer då att ersättas av den nya författningssamlingen LVFS 2003:6, som redan nu finns tillgänglig på Läkemedelsverkets hemsida www.mpa.se. De nya föreskrifterna är en anpassning till EU-direktivet 2001/20/EC vars syfte bl.a. är att implementera *god prövningssed* (GCP) och *god tillverkningsledning* (GMP) samt åstadkomma en harmonisering inom EU av myndigheternas krav på dokumentation.

Vi behöver lite hjälp på Läkarestämman

I samband med årets Läkarestämma i Älvsjö kommer Föreningen för klinisk prövning för tredje året i rad att ha en monter. Syftet med att ha en monter på mässan är att nå ut med information om oss till läkarkåren som annars är svår att nå.

För att denna aktivitet skall vara så optimal som möjligt krävs det att montern är bemannad hela tiden under mässans öppethållande. Tidigare erfarenhet har visat att det är bra att vara två personer i montern samtidigt och inte stå längre pass än c:a 2-3 timmar åt gången.

Om Du har lust att hjälpa till med bemanningen, 26-28/11, hör av Dig till Katrin Moeschlin på mail:

katrin.moeschlin@pfizer.com.

Vi i Föreningen blir glada för all hjälp vi kan få, även korta pass.

Hälsningar
Katrin Moeschlin
Sekreterare
Föreningen för klinisk prövning



Auditörsgrupp med inriktning på Q.

För ungefär sex månader sedan, i mars-numret av Prövningen, hade jag ett litet upprop där jag dels efterlyste kontakt med andra auditörer och dels ville förhöra mig om intresset för att skapa en undergrupp för auditörer inom Föreningen för Klinisk Prövning.

Till dags dato är det knappt 15 personer som hörsammat kallelsen. Det är personer med lite olika bakgrund, både de som i dag arbetar som auditörer men också allmänt kvalitets- (Q-) intresserade har hört av sig.

Det vi gjort hittills är att skapa en "medlemslista" så att vi alla kan se vem som anmält intresse och kanske också ta kontakt med de man känner sedan tidigare eller råkar befinna sig i närheten av. Vi har provat att meila runt frågor av allmänt intresse för att höra hur andra löser liknande problem och vilken erfarenhet som finns av dessa frågeställningar. Nu är det ju så att många sitter på stora, globala företag med många kolleger runt om i världen och har ett eget internt nätverk för denna typ av frågor. Men jag tror fortfarande att för svenska, eller kanske nordiska, problem och för oss som inte har ett internt nätverk att tillgå, kan denna typ av "organisation" fylla ett behov. Här i Danmark finns redan en liknande förening som håller möten och skickar ut information.

Så alla som arbetar med auditering eller kommer i kontakt med Q-frågor i sitt dagliga arbete är välkomna att höra av sig, adress enligt nedan, så skall jag se till att ni blir adderade på listan.

Är det någon som har frågor man vill ha kommentarer till går det bra att bifoga dem så skickar jag runt dem till de som finns på listan så att de får möjlighet att kommentera.

Jag tror att det kan finnas andra grupper inom Föreningen som också kan vinna på att försöka hitta varandra och utbyta erfarenheter, t.ex. forskningssköterskor. I våra audits har vi ofta diskussioner med just dem och de har i regel många goda och kloka förslag på hur saker och ting kan göras annorlunda, förbättras eller bara pratas igenom så att alla på en klinik vet hur man tex skall tolka specifika avsnitt i protokollet. Det kan säkert finnas andra också, CRA/monitorer kanske. Nu är ju situationen lite annorlunda i Sverige, det finns inte lika mycket "rena" CRAs som i de flesta andra länder och Föreningen täcker mycket av de frågeställningar som är aktuella för den gruppen.

Men vässa tangentbordet och skriv en rad till Prövningen och föreslå att du/ni försöker hitta former för att hålla kontakt med varandra.

Anders Nyberg
Clinical Auditor, Clinical QA
H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9, DK-2500 Valby, Köpenhamn,
Danmark
Tel: +45 3643 3653
Mobil: +45 3083 3653
Fax: +45 3642 8265
Email: anyb@lundbeck.com





Diplom i Klinisk prövning

Det är åter dags att ansöka om att avlägga prov för Diplom i Klinisk Prövning. Diplomet finns i två kategorier. Dels för anställda inom läkemedelsindustrin och dels för forskningspersonal inom sjukvården. Idag finns det 66 diplomander, 52 från industri/CRO och 14 från sjukvården därav en läkare.

Målet med att avlägga diplom är att kontinuerligt öka kvaliteten på kliniska prövningar genomförda i Sverige. Provet för diplomering är en skrivning i två delar samt en muntlig examination. Skrivningen som genomförs under dag ett utgörs av en del med flervals- och kortsvarsfrågor och en del med frågor av mer djupgående karaktär. Den muntliga examinationen äger rum dag två. Resultaten från skrivning och muntligt förhör vägs samman och diplom i klinisk prövning utdelas till dem som godkänns vid diplomeringsprovet.

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

Höstens diplomeringstillfälle är 3-4 december med sista ansökan 15 oktober. Formulär för ansökan hämtas på [http:// www.swepharm.se](http://www.swepharm.se)

För utbildningsrådet
Solveig Wennerholm

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: Jag läste i senaste numret av Prövningen en artikel om biobanker. Jag har en fråga gällande definition. I Prövningen mars numret stod det att "lagen föreskriver att lagrade vävnadsprover som sparas mer än 2 månader efter primär analys och som kan härledas till individer räknas som biobank".

Vad gäller för prover som samlas in för ett forskningsprojekt och sedan fryses mer än 2 månader i väntan på analys för att därefter kasseras? Är detta biobank? Eller är det enbart prover som analyseras och sedan fryses i mer än 2 månader som räknas som biobank?

Svar 1: Biobankslagen tillämpas alltid när det gäller insamling av vävnadsprover i forskningssyfte (klinisk prövning) inom





hälso- och sjukvården, oberoende av syftet. Biobankslagen tillämpas således i båda fallen Du beskriver ovan.

Lagen undantar prover som rutinmässigt tas i vården för analys och som uteslutande är avsedda som underlag för diagnos, löpande vård och behandling av provgivaren och som inte sparas en längre tid. Som regel gäller att rutinprover inte får sparas längre än 2 månader efter primär analys för att omfattas av undantaget.

Tidsgränsen 2 månader är dock inte tillämplig i klinisk prövning. Alla prover som samlas in och sparas i en klinisk prövning, oavsett lagringstid omfattas av biobankslagen.

Ytterligare information finns att hämta på www.regeringen.se proposition 2001/02:44 Författningskommentarer (sid 66-68). SOFS 2002:11 Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd om biobanker i hälso och sjukvården.

Fråga 2: Jag har en fråga angående PUL. Måste man göra en anmälan till datainspektionen för förhandsgranskning av varje enkild klinisk prövning?

Svar 2: Nej, vanligtvis inte. Enligt PUL 1998:204 skall känsliga personuppgifter för forskningsändamål utan samtycke från den registrerade anmälas till datainspektionen för förhandskontroll. Vid en klinisk prövning inhämtas alltid informerat samtycke vilket innebär att förhandsgranskning av datainspektionen inte krävs förutsatt att den kliniska prövningen inte omfattar personuppgifter om genetiska anlag. För behandling av personuppgifter om genetiska anlag krävs alltid förhandskontroll av datainspektionen. För ytterligare information se informationsblad på: www.datainspektionen.se

Fråga 3: Jag har en fråga angående krav på listade FEK medlemmar som deltar i ett beslut om klinisk prövning. Behöver vi ha namn på alla medlemmar dvs också från de FEK som haft ärendet remitterat från en huvudkommittén eller räcker det med att ha namnen listade på de personer som deltog i beslut hos huvudkommittén?

Svar 3. Samtliga kommittéers beslut skall finnas dokumenterat med namn på de medlemmar som deltog i beslutet. Således räcker det inte att dokumentera enbart huvudkommitténs medlemmar. Ofta granskas ett remitterat ärende som ett sekreterar- eller ordförandeärende och då skall detta framkomma. I dessa fall räcker det med att dessa namn anges. FEK ansvarar för att dokumentera vilka som var närvarande vid beslutet.

Fråga 4: I en studie där jag arbetar har sponsor krävt att alla "essential documents" skall samlas in i original från provaren såsom delegeringslista, signaturlista, läkemedelslog, etc. För mig är det uppenbart att detta är provardokument och att originalen därför bör stanna hos provaren. Om man granskar kapitel 8 i ICH GCP guidelines kan jag bara finna att det är CRF och eventuella ändringar gjorda i CRF som skall samlas in i original. Vad gäller?

Svar 4: Grundkravet är att korrekt fullständig dokumentation skall finnas hos såväl provare som sponsor. Det står mycket lite i ICH GCP om vem som skall ha originalet. Vi förespråkar sunt förnuft i saken; dokument som härstammar från provaren bibehålls i original på centret och kopia tas till läkemedelsföretaget. Vi råder dig att diskutera detta med sponsorn. Står det verkligen i deras SOP att originalen ska samlas in? Eller är detta en egen tolkning gjord av din kontaktperson?



Ny kurs för läkare och forskare!

”Att leda den kliniska prövningen på kliniken – GCP för prövare” är en kurs för läkare och forskare som preliminärt kommer att genomföras 20 – 21 januari 2004 i Stockholm

Kliniska läkemedelsprövningar skall genomföras enligt principerna för god klinisk sed. Detta för att säkerställa en god kvalitet på kliniska prövningar och tryggheten och säkerheten för de patienter som deltar. För att detta skall kunna uppnås krävs att den ansvarige prövaren har erforderliga kunskaper om GCP. Som ett led i detta har Föreningen för klinisk prövning tagit fram en kurs riktad direkt till läkare och forskare. Kursen kommer att genomföras första gången i januari 2004 i Stockholm.

Under kursen går de olika faserna i en klinisk prövning igenom och diskuteras ur den ansvarige prövarens synvinkel:

- Vad innebär min roll som klinisk prövare?
- Vad säger regelverket?
- Ansökan till vilka och varför?
- Avtal, vilka och hur?
- Mitt ansvar som prövare, vad innebär det i praktiken?
- Praktisk GCP för mig som prövare
- Kvalitetssäkring, kvalitetskontroll och audits
- Avvikelsehantering, biverkningar
- Patientdata, patientinformation mm

Mer information om kursen kommer under hösten, se också www.lakemedelsakademien.se.

BMA sökes!

”Laboratoriets roll vid kliniska prövningar” är en planerad temadag våren 2004. Vi söker dig, biomedicinsk analytiker, som vill vara med i referensgruppen för denna temadag.

Monitor sökes!

Läkemedelsakademien planerar att under 2004 ge en workshop/påbyggnadskurs om praktiskt monitoreringsarbete. Utbildningen är en påbyggnadsutbildning för er som arbetar med monitorering av kliniska prövningar. Till detta behöver vi hjälp av en monitor som tillsammans med 2-3 andra bildar en referensgrupp.

Mer information

Tycker Du att det verkar spännande och intressant med referensarbete i någon av grupperna ovan? För mer information kontakta Birgitta Karpesjö, utbildningsledare på LäkeMedelsakademien för mer detaljer. Tel 08 – 723 50 47 eller via mail birgitta.karpesjo@swepharm.se





VARFÖR FAS IV STUDIER?

Nu avslutar vi vår långa artikelserie "Från idé till färdig produkt" med ett inslag om fas IV studier. Förhoppningsvis har artiklarna gett Dig en översikt av det gedigna arbete som utförs för att ta fram ett nytt läkemedel.

Att belysa ett läkemedels medicinska långtidseffekter och hälsoekonomiska aspekter är möjligt först när läkemedlet funnits på marknaden under en längre tid. Därför är fortsatta läkemedelstudier, s.k. fas IV-studier, betydelsefulla.

Resultaten från kliniska prövningar i fas I-III, tillsammans med den prekliniska dokumentationen, ingår i ansökan till myndighet för att få ett försäljningsgodkännande av ett nytt läkemedel. Den kliniska prövningen av läkemedlet upphör emellertid inte i samband med ett godkännande från myndigheterna. Eftersom fas I-III studierna har utvärderat läkemedlets safety och effekt i en begränsad patientpopulation under en relativt begränsad tidsperiod, finns det fortfarande en mängd frågor att besvara. Därför har både företaget som har tagit fram läkemedlet och myndigheterna intresse av att man tar fram ytterligare information i Fas IV studier. Målsättningen kan vara att identifiera tidigare okända säkerhetsaspekter (hypotesgenererande), att utvärdera möjliga risker (hypotestestande), eller att bekräfta en förväntad säkerhetsprofil under "normala betingelser" i en större befolkningsgrupp. Dessa studier kan utformas på flera sätt.

Prospektiva interventionsstudier

Designen av dessa studier är jämförbar med den för fas III studier. Skillnaden är nu att studierna är längre och att man inkluderar betydligt fler patienter, vilket gör det möjligt att belysa läkemedlets effekt- och säkerhetsprofil i en betydligt bredare patientpopulation, d.v.s. hos de patienter som fortsättningsvis kommer att använda läkemedlet.

Många studier initieras av den godkännande myndigheten i samband med att man ger sitt försäljningsgodkännande. Vissa läkemedel har även fått en snabbare registrering med lägre krav avseende fas III dokumentationen, men då med villkoret att de behandlade patienterna följs i de anslutande fas IV studierna, exempelvis godkännandet av AZT för AIDS terapi.

Det vetenskapliga värdet av dessa studier är ständigt föremål för diskussion. Att man även här erhåller betydelsefulla resultat kan exemplifieras med den nyligen rapporterade CHARM-studien (med 7 601 deltagare). Där kunde man visa att risken att dö i hjärtkärrelaterad sjukdom minskar hos ett brett spektrum av patienter med kronisk hjärtsvikt, vid behandling med AstraZenecas blodtryckssänkande läkemedel Atacand® som är en AT1-receptorblockare. Detta är första gången som man har kunnat påvisa sådan effekt med denna typ av läkemedel.



Observerande prospektiva studier – Icke-interventionsstudier

Dessa farmakoepidemiologiska studier utvärderar förekomsten av biverkningar i en mycket stor patientpopulation. Man har här möjligheten att ta fram incidensen för biverkningar i en bred patientpopulation, samt att upptäcka ovanliga biverkningar.

Enligt Läkemedelsverkets författningssamling (LVFS 2003:6, som skall tillämpas på ansökningar om tillstånd till klinisk prövning efter den 1:a maj år 2004) skall föreskrifterna gälla för samtliga prospektiva studier i Sverige, undantaget icke-interventionsstudierna. Detta innebär att om samtliga kriterier för en icke-interventions studie uppfylls (se definition nedan), så behöver företaget som önskar genomföra studien inte skicka in en ansökan till Läkemedelsverket. Vid minsta tvekan bör dock Läkemedelsverket kontaktas för en diskussion och hjälp med en klassificering av studien. Ett krav som sannolikt kommer att vara svårt att uppfylla är just att patienterna inte får utsättas för någon extra intervention utöver klinisk praxis. Detta innebär t.ex. att patienterna inte ens får besvara ett frågeformulär.

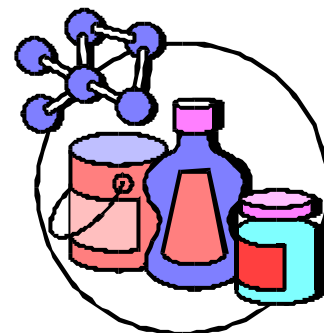
"I en icke-interventionsstudie skall läkemedlet förskrivas på sedvanligt sätt och i enlighet med villkoren i godkännandet för försäljningen. Den specifika behandling som en patient tilldelas bestäms inte i förväg i ett studieprotokoll, utan faller inom ramen för gängse praxis. Förskrivningen av läkemedlet skall vara åtskild från beslutet att ta med patienten i studien. Inga ytterligare diagnostiska procedurer skall tillämpas på patienterna och epidemiologiska metoder skall användas för analysen av insamlade data." (Definition enligt LVFS 2003:6)

Enligt EMEA's direktiv (Notice to Applicants Vol 9;) är det inte ett krav att icke-interventions studier följer GCP guidelines. Då företagens interna policy sannolikt säger att även denna typ av studier skall vara av hög kvalitet, finns det ingen anledning att göra alltför stora avvikelser från dessa kvalitetskrav.

Hälsoekonomiska studier

Hälsoekonomiska studier utvärderar kostnaderna för sjukvården och samhället, samt behandlingens inverkan på patienternas livskvalitet och arbetsförmåga (antal sjukskrivningsdagar och sjukpensioneringar) i en given patientpopulation. Resultaten av dessa studier har idag stor betydelse i samband med pris- och subventionsdiskussionen i Europa, samt för tredje part i exempelvis USA.

Några guidelines hur dessa studier skall genomföras finns inte tillgängliga idag men en diskussion pågår både i Europa och USA.





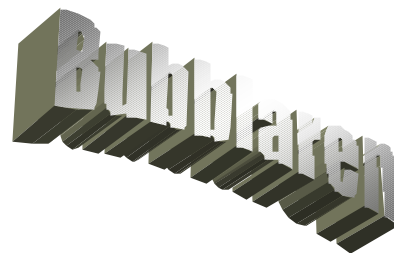
Vissa Fas IV studier är viktiga både för vetenskapen och ”marknaden”

Jag har personligen på nära håll kunnat följa utvecklingen av en fas IV studie (KIGS; Pfizer). Studien har visat sig vara ett utomordentligt redskap för att följa klinisk praxis, safety och effekten av tillväxthormon (GH)-behandling hos korta barn med en varierad etiologi. Barnen får det rekombinant framtagna hormonet (Genotropin®) och deltar i studien fram tills de har uppnått sin slutlängd. Denna studie, som initierades i samband med registreringen (1987) av läkemedlet, pågår fortfarande och har fram till idag inkluderat över 50 000 barn över hela världen. Omfattningen av denna studie har bland annat gjort det möjligt att ta fram sjukdomsspecifika ”prediktionsmodeller” som gör att man kan optimera framtida behandlingar och individualisera terapin hos enskilda patienter. Detta är av stort värde eftersom behandlingen är långvarig och kostsam.

Till en början var studien utformad som en prospektiv interventionsstudie. Men den har med tiden omformats till att helt följa rådande klinisk praxis, där resultaten registreras i en ”evidence based medicine” databas. Anledningen till denna förändring var att man inom företaget önskade lyfta ut studien från medicinavdelningens ansvarsområde och skapade en egen avdelning. Detta speglar även förhållandet att studien med tiden utvecklats till att bli produktens främsta marknadsföringsredskap. Eftersom GH-behandling är en nischterapi, har man kunnat involvera de flesta barnendokrinologerna runt om i världen som är intresserade av tillväxtproblematiken.

Under studiens gång har ett mycket starkt samarbete skapats mellan de involverade läkarna och KIGS-gruppen på företaget. Att utfallet varit så positivt beror sannolikt på att de inblandade läkarna tillåts styra vilken information som skall tas fram medan gruppen på företaget fungerar som en resultatdrivande och sammanhållande länk. Arbetet har i sin tur resulterat i åtskilliga vetenskapliga artiklar.

Anni Sietnieks



Även om man har ett krävande yrke skall man inte glömma bort konsten att göra ingenting.

Evelyn Waugh



Kalendarium

I detta nummer har vi i texten berört olika aktiviteter som kommer framöver. Här kommer en sammanfattande lista:

24 oktober, kl. 13-17
Seminarium på Läkemedelskongressen i Älvsjö om "Hur mäts utfallet i kliniska prövningar? Klockan 13-17.

25 november
Kl. 18 Årsmöte för Föreningen för klinisk prövning
Kl. 18.45 Utdelning av diplom
Kl. 19-21 Temakväll "EU-direktivet och lagen om etikprövning av forskning som avser människor"
Westmanska Palatset, Stockholm

14-15 januari 2004
Monitoreringskurs för forskningssköterskor, BMA m.fl.
Lejondals Slott, Stockholm

20 januari 2004
Temadag
EU-Direktivet för klinisk prövning - ur regulatoriskt perspektiv.
Svenska Läkarsällskapet, Stockholm
(Anordnas av Regulatory)

20-21 januari 2004, prel.
"Att leda den kliniska prövningen på kliniken - GCP för prövare",
Stockholm

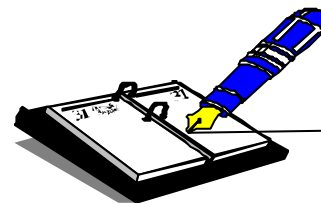
Redaktionens hörna

Deadline för bidrag till fjärde numret under 2003 är:

15 november

Som vanligt vill vi ha frågor till frågespalten c:a en månad tidigare för att kunna remittera till berörda personer och instanser.

Redaktionen E-post:
kerstin.ejerhed@quintiles.com
westberg.molndal@telia.com
mra@biolipox.com



Ansvarig utgivare: Björn Lindeke

Skribenter detta informationsblad: Anders Nyberg, Anni Sietnicks, Helena Lomberg och Solveig Wennerholm.

Bilder: sidan 1, 2, 3, 5, 7, 10, 12 och 14
Microsoft