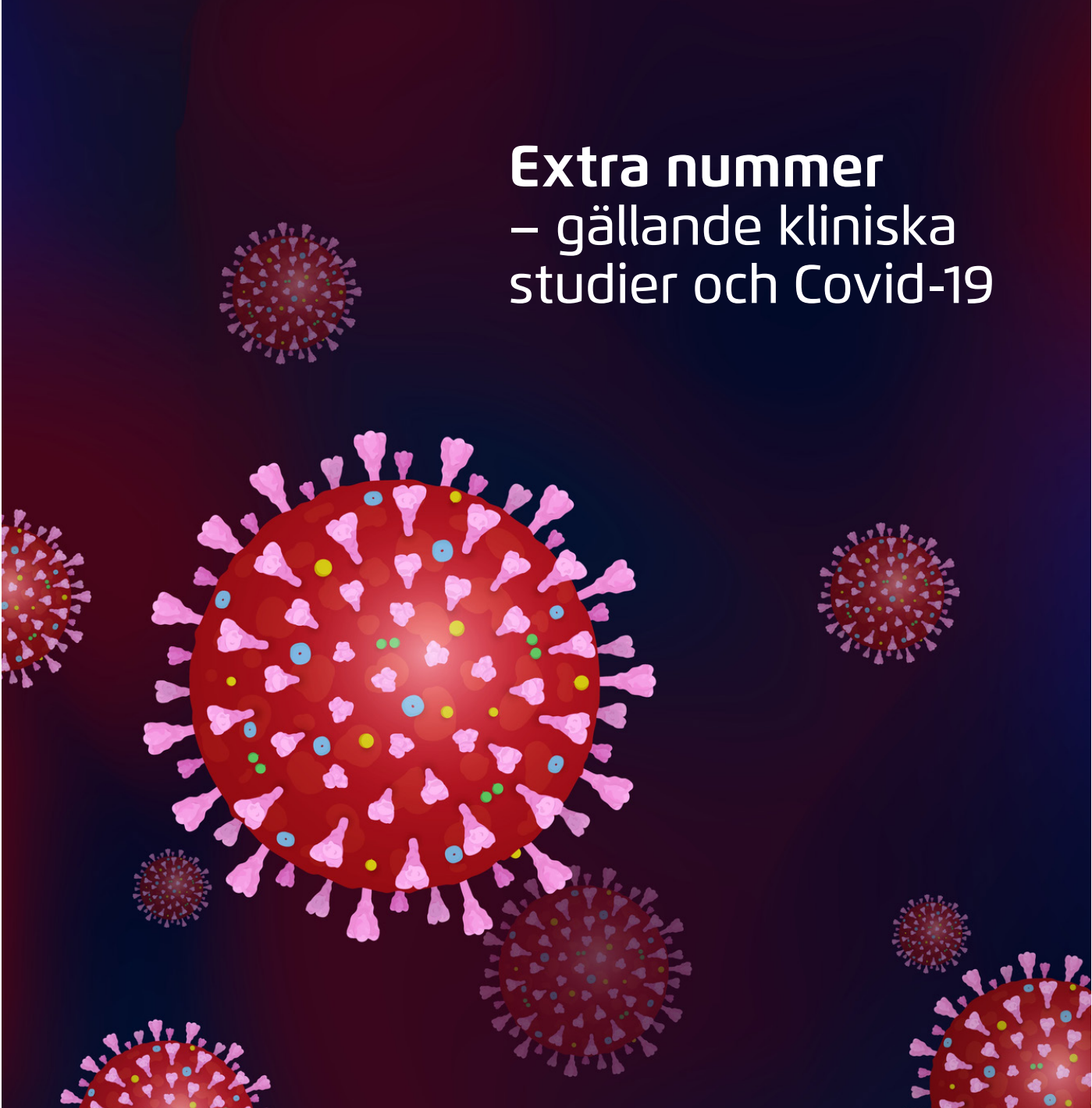


Prövningen

Informationsblad från Apotekarsocieteten's sektion för kliniska studier juni 2020



Extra nummer – gällande kliniska studier och Covid-19

 Apotekarsocieteten

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 19 augusti.

Ansvarig utgivare: Birgitta Karpesjö

Layout: Susanne Henriksson

Sektionen för kliniska studier

Sektionen för kliniska studier har cirka 1100 medlemmar och är därmed den största sektionen inom Apotekarsocieteten.

Sektionens vision är att främja utvecklingen och höja kompetensen inom området kliniska studier och vara en mötesplats för personer med professionellt intresse för läkemedel. Sektionen vill också generellt öka medvetenheten om och förståelsen för kliniska prövningars centrala roll i den medicinska utvecklingen.

Sektionen medverkar aktivt i diskussioner kring regelverket som styr den kliniska prövningsprocessen och blir därför ofta nyttjad som remissinstans för utredningar och förslag om föreskrifter som berör kliniska prövningar och godkännande av läkemedel.

Medlemmar

Medlemmarna är verksamma både inom sjukvård, industri, myndigheter och den akademiska världen till exempel som kliniska prövningsledare, forskningssjuksköterskor, läkare, apotekare och har positioner inom olika myndigheter.

Utbildning

I samarbete med Läkemedelsakademien anordnar vi även utbildningsaktiviteter som är mycket uppskattade bland annat kurser i GCP samt temadagar för att främja fortbildning och debatt.

Inom sektionen finns lokala nätverk som anordnar möten med intressanta föreläsningar inom aktuella ämnesområden runt om i landet. Som medlem går du kostnadsfritt på dessa träffar.

Stipendier

Ett hedersstipendium delas årligen ut av sektionen till en person som på ett förtjänstfullt sätt bidragit till att främja klinisk prövning.

Ett stipendium instiftat till Bert Erstrands minne kan sökas av medlem i sektionen för att användas till en kurs/temadag anordnad av Läkemedelsakademien eller Apotekarsocieteten/Sektionen för kliniska studier. Detta uppgår till max 5 000 kronor och delas ut varje år.

Generiska mallar

Vi har tagit fram generiska mallar som t.ex. mall för CV, temperaturlogg, källdata samt signatur/delegationslogg som kan användas i samband med kliniska prövningar. Dessa mallar finns att hämta både på sektionens och LIF:s hemsida. Via Läkemedelsverkets och Kliniska Studier Sveriges hemsida finns länkar.

Tidskrifter

Sektionens informationsblad *Prövningen* utkommer med 3-4 nummer per år och denna får du kostnadsfritt via e-mail liksom Apotekarsocietetens nyhetsbrev och nyhetsbrev från [Läkemedelsvärlden.se](http://Lakemedelsvarlden.se). Du får också rabatt på böcker utgivna av Apotekarsocieteten. Mer information finns på www.apotekarsocieteten.se

Innehåll

Etikprövningsmyndigheten gör stora insatser mot covid-19 ..	3
Nytt från Läkemedelsverket.....	4
Nytt från LIF – Håll dig uppdaterad om coronaforskningen	5
Biobank Sverige Covid-19: Förturshantering av biobanksansökningar och nationellt samordnad biobankning avseende Covid-19	5
Nytt från Kliniska Studier Sverige & Covid-19	5
Frågor och svar	6



*Glad sommar,
Stay safe & Keep distance*

önskar Styrelsen & Redaktionen

Redaktionen

Suzanne Kilany, suzanne.kilany@astellas.com

Karin Johansson, karin.ie.johansson@tele2.se

Ann-Catrin Petersson Olmås,

Ann-Catrin.Petersson@molinlycke.com

Lena Bossmar, lenabossmar@hotmail.com

Annika Hed, annika.hed@gmail.com

Ida Jacobs, ida.jacobs@gmail.com

Eva Adås (frågor och svar), eadas@its.inj.com

Lina Nordahl (frågor och svar), lnordahl@its.inj.com

Sektionens styrelse 2020

Karin Leire, ordförande, Permobil, Kista

Anna Christiansson, Västra Götalandsregionen, Göteborg

Ingegerd Dalfelt, Dalfelt Clinical Trials Consultancy AB, Lund

Fredrik Hansson, CTC Clinical Trial Consultants AB, Uppsala

Erik Rein-Hedin, CTC Clinical Trial Consultants, Uppsala

Suzanne Kilany, Astellas Pharma A/S, Kastrup

Marja-Liisa Lammi Tavelin, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

Lena Liliebladh, PRA Health Sciences, Lund

Louise Lunt, Läkemedelsverket, Uppsala

Tina Wolmeryd, Västra Götalandsregionen, Göteborg

Sara Zarjam, Jansen-Cilag, Stockholm

Hanna Rickberg, Läkemedelsakademien, Stockholm (*adj*)

Etikprövningsmyndigheten gör stora insatser mot covid-19



Folkhälsomyndigheten ändrade i mitten på mars sin bedömning av risken för spridning av covid-19 till mycket hög, den högsta risknivån på en femgradig skala. Vid samma tid skedde en stadig ökning av antalet förfrågningar till Etikprövningsmyndigheten om möjligheten till förtur för etikprövning av ansökningar avseende forskning med anknytning till covid-19. Det stod klart att sådan forskning var mycket angelägen och i många fall av närmast omedelbar betydelse för folkhälsan och kritiska samhällsintressen i den rådande situationen. Myndigheten fastställde därför den 18 mars en ordning för förturshantering av ansökningar om etikprövning av forskning med anknytning till covid-19.

En grundansökan som uppfyllde kriterierna för förtur skulle som utgångspunkt kunna tas upp på sammanträde i avdelning inom en vecka från det att ansökan var komplett och ansökningsavgiften var betald. Detta kan jämföras med den gällande handläggningsfristen om 60 dagar.

Förturshanteringen har varit väldigt framgångsrik och Etikprövningsmyndigheten har gjort och gör stora insatser för samhället genom att se till att angelägen och potentiellt samhällsviktig forskning, som uppfyller etikprövningslagens krav på skydd för den enskilda människan och respekten för människovärdet i forskning, snabbt kan påbörjas.

Sedan ordningen infördes har vi sett ett starkt inflöde av väldigt värdefulla ansökningar. Mer än 300 ansökningar med anknytning till covid-19 kom in under de första två månaderna av förturshantering. Inflödet visar tydligt att Sverige är en stark forskningsnation. Forskningen är inne på många olika spår och ger goda förhoppningar om att få fram bättre behandlingar av covid-19 och rätt verktyg för en välfungerande krishantering under och efter en pandemi.

Regeringen har nyligen beslutat om att ge 100 miljoner kronor extra till Vetenskapsrådet för att fördelas på studier under 2020 med anknytning till covid-19. Dessutom har Vetenskapsrådet fått i uppdrag att tillfälligt stärka verksamheten inom Kliniska studier Sverige i syfte att öka svenska kliniska forskares möjligheter att genomföra kliniska studier kopplade till sjukdomen covid-19. Det är oerhört viktigt och bra att kraftfulla insatser sätts in för att hitta sätt att stoppa spridningen av sjukdomen covid-19 och förebygga framtida pandemiutbrott. Satsningarna innebär att tillströmningen av förtursärenden sannolikt kommer att fortsätta med oförminskad kraft under en relativt lång tid framöver.

På grund av det stora inflödet av ansökningar blev

det nödvändigt att revidera vår förturshantering, vilket skedde den 13 maj. Målsättningen är fortfarande att alla covid-19-ärenden ska hanteras så skyndsamt som möjligt. En tydligare prioritering mellan ärendena görs dock nu enligt följande nivåindelning:

- ✦ Prioritet 1 – Forskning som kan ge nytta i närtid för diagnostik och behandling av covid-19.
- ✦ Prioritet 2 – Forskning där förtur påverkar förutsättningarna för att genomföra projektet.
- ✦ Prioritet 3 – Forskning som kan ge goda effekter på folkhälsan med anknytning till covid-19.

De kriterier som gäller för förtur för en grundansökan är:

- ✦ Graden av allmänintresse.
- ✦ Den planerade forskningens effekter på folkhälsan.
- ✦ Hur snart resultaten av forskningen kan komma till nytta i behandling och prevention med avseende på covid-19.
- ✦ Hur förturshantering påverkar förutsättningarna för att genomföra projektet.

För förturshantering av ändringsansökningar krävs att det rör sig om brådskande ändringar som är nödvändiga till skydd för forskare och/eller forskningspersoner i förhållande till covid-19 eller att den planerade ändringen uppfyller de kriterier för förtur för nya grundansökningar som ställs upp i den fastställda ordningen.

En ändringsansökan som beviljas förtur prövas inom några dagar från det att ansökan är komplett och ansökningsavgiften är betald.

För att angelägen forskning verkligen ska få förtur och inte trängas undan av ansökningar som kan prövas i vanlig ordning har myndigheten tydliggjort några situationer då en ansökan inte kan få förtur. Det gäller studier där covid-19-forskning enbart utgör ett av flera delmoment, studier där covid-19 inte är avgörande för datainsamlingen eller ansökningar som rör forskning som inte omfattas av etikprövningslagen och där endast ett rådgivande yttrande kan komma i fråga.

För att få förtur måste sökanden i ett separat följebrev begära förtur och ange bl.a. studiens prioritetnivå och tydligt redovisa varför sökanden anser att studien ligger på angiven nivå. Gör sökanden detta och ansökan uppfyller kriterierna för förtur så kommer ansökan behandlas med en skyndsamhet och effektivitet som saknar motstycke.

Länk till Etikprövningsmyndighetens webbplats: www.etikprovning.se

Nytt från Läkemedelsverket

Myndigheterna inom EU arbetar kontinuerligt med att ge vägledning kring hur kliniska prövningar kan och bör hanteras inom ramen för ICH GCP under det rådande coronavirusutbrottet (covid-19). Information har publicerats både på EU-nivå och nationellt, för att bemöta frågeställningar kring hur framför allt sponsorer bör agera för att under pandemin fortsatt skydda försökspersonernas säkerhet och integritet, samt säkerställa kvaliteten hos studiedata. *Informationen uppdateras löpande (vid behov utifrån situationens utveckling och inkomna frågor), så håll utkik på relevanta webbsidor:*

Se <https://www.lakemedelsverket.se/sv/behandling-och-forskrivning/coronavirus> för Läkemedelsverkets samlade webbinformation om covid-19. De nämnda råden kring genomförandet av kliniska prövningar i Sverige finns under rubriken "Påverkan på kliniska prövningar".

Där finns också länk till aktuell version av den gemensamt framtagna vägledningen på EU-nivå (vid tidpunkten för manusstopp för detta nummer av Prövningen version 3, publicerad 28 april). Det EU-överenskomna dokumentet finns publicerat bl.a. på EMAs (European Medicines Agency) hemsida och i EU-kommissionens samlade regelverk och vägledningar på området, Eudralex, Volym 10 (Clinical trials guidelines): https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10_en

På Eudralex-sidan om kliniska prövningar finns också presentationer samt en inspelning, för den som i efterhand vill ta del av ett webinar som hölls den 15 maj, där version 3 av dokumentet presenterades närmare.

Den EU-gemensamma vägledningen är framtagen i samarbete mellan EMA och dess arbetsgrupper på området - Inspectors Working Group (IWG) med GCP-inspektörer och Clinical Trials Facilitation and Coordination Group (CTFG) inom Heads of Medicines Agency (HMA) - samt med EU-kommissionen och dess arbetsgrupp Clinical Trials Expert Group (CTEG) som består av representanter från etikkommittéer och regulatoriska myndigheter.

På CTFGs webbsida (<https://www.hma.eu/ctfg.html>), under rubrikerna "Key documents list"--> "Guidance", finns en sammanställning publicerad med webbadresser till de olika medlemsländernas nationella vägledningar.

I förra numret av Prövningen nämndes också ett vägledande dokument som beskriver de metodologiska aspekterna på pågående prövningar, och den påverkan pandemin kan få på insamling, analys och tolkning av prövningsdata: "Points to consider on implications of Coronavirus disease (COVID-19) on methodological aspects of ongoing clinical trials" (EMA/158330/2020).

Dokumentet är under framtagande av EMAs Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) genom arbetsgruppen Biostatistics Working Party, och en version som varit föremål för offentligt samråd finns publicerad.

Nytt från Medicinteknik

Tillämpningsdatum för MDR uppskjutet till maj 2021

Med anledning av covid-19-pandemin har tillämpningsdatum för den nya EU-förordningen om medicintekniska produkter (MDR) skjutits fram ett år. Nytt tillämpningsdatum för de regler som berör klinisk prövning av medicintekniska produkter är 26 maj 2021.

[Länk till en konsoliderad version av MDR med ändringar och rättelser](#)

Föreläsning om nya regelverket för kliniska prövningar av medicintekniska produkter

Den 24 april höll Elin Karlberg från Läkemedelsverket en föreläsning om det nya regelverket för kliniska prövningar av medicintekniska produkter. Föreläsningen samarrangerades av sektionen för kliniska studier och sektionen för medicinteknik. Aktiviteten genomfördes via zoom och spelades in. Logga in på medlemssidorna för att ta del av innehållet i efterhand.

Ny vägledning för säkerhetsrapportering i klinisk prövning av medicintekniska produkter

I MDR anges i artikel 80 vilka allvarliga negativa händelser (Serious Adverse Events, SAE) i en klinisk prövning som är rapporteringspliktiga. Rapporteringskrav finns även för produktdefekter som kunde ha lett till en SAE. I MDR är avsikten att sponsor ska rapportera sådana händelser till myndigheterna via EUDAMED. Då EUDAMED-modulen för kliniska prövningar inte kommer att vara färdig i maj 2021 har det tagits fram en interimslösning som bygger på det nuvarande rapporteringssystemet där ett kumulativt Excelformulär uppdateras för varje ny rapporteringspliktig händelse och skickas in till de berörda myndigheterna.

I det nya vägledningsdokumentet [MDCG 2020-10/1 Safety reporting in clinical investigations of medical devices under the Regulation \(EU\) 2017/745](#) beskrivs de nya rapporteringskraven och information om möjligheter till en mjuk övergång från direktivrapportering enligt MEDDEV 2.7/3 rev 3 till det nya MDR-rapporteringsförfarandet. Dokumentet innehåller också vägledning för hur man ska fylla i rapporteringsformuläret [MDCG 2020-10/2 Clinical Investiga-](#)

[tion Summary Safety Report Form](#). Det nya formuläret ska användas för rapportering från och med 26 maj 2021. Varje medlemsstat har möjlighet att själv avgöra hur man tar emot rapporterna. För provningar som

genomförs i Sverige ska rapporterna precis som tidigare laddas upp i LäkeMedelsverkets e-tjänst för SAE-rapportering.



Nytt från LIF

Håll dig uppdaterad om coronaforskningen

I nuläget är ännu inga läkemedel eller vacciner godkända för användning mot covid-19 i Europa men det pågår en mängd olika projekt och samarbeten för att få fram vaccin eller läkemedel. LIF följer och uppdaterar löpande en översikt över pågående forskning.

Den pågående pandemin av viruset sars-CoV-2 som orsakar sjukdomen covid-19 har satt igång en enorm global kraftsamling inom medicinsk forskning och utveckling. Aldrig tidigare har så många projekt startats så snabbt för att få fram vacciner som kan skydda mot smitta, och läkemedel som kan behandla svårt sjuka i covid-19. LIF – de forskande läkemedelsföre-

tagen har sammanställt en lägesbild av hur forskning och utveckling ligger till just nu, med exempel på de mest omnämnda projekten.

Sammanställningen beskriver vilka existerande läkemedel och vilka nya substanser som testas mot covid-19. Sammanställningen listar också vilka vaccinstudier som pågår och i vilken fas dessa är. Listan uppdateras fortlöpande och gör inga anspråk på att vara heltäckande.

Utöver denna lista så publicerar LIF också varje vecka krönikor och analyser, bland annat av föreningens medicinska rådgivare Johan Brun.

Se mer på [LIF.se](#)

Covid-19: Förturshantering av biobanksansökningar och nationellt samordnad biobankning avseende Covid-19



Med anledning av den rådande situationen har samtliga regioners biobanker gemensamt beslutat att biobanksansökningar med anknytning till covid-19 ska prioriteras den närmaste tiden. Flera biobanker kan även erbjuda förturshantering gällande provinsamling.

Ett flertal förfrågningar har redan inkommit till våra samverkansregioner runt om i landet och samtliga biobankssamordnare och Regionala biobankscentrum (RBC) kommer vara behjälpliga för att klara en så kort handläggningstid som möjligt.

Mer information om förturshantering av biobanksansökningar finns [här](#)

Nationellt samordnad biobankning avseende covid-19

Inom **Biobank Sverige** har en nationell arbetsgrupp satts samman, med representation från samtliga samverkansregioner. Gruppens uppdrag är att bidra till nationell samordning beträffande biobankning av covid-19 relaterade prov. Syftet med arbetet är att ta fram rekommendationer som bygger på användande av befintliga infrastrukturer t.ex. **sjukvårdsintegrerad biobankning** och att bygga vidare på de

standarder som redan används så att insamlade prov blir jämförbara. Ett mål är att underlätta så att fler regioner, inte enbart universitetsregioner, kan delta i insamlingen för att säkerställa geografisk bredd.

Mer information om nationellt samordnad biobankning finns [här](#)



Nytt från Kliniska Studier Sverige & Covid-19

På www.kliniskastudier.se/corona-och-covid-19 samlar Veterenskapsrådet forskningsrelaterad information om corona och covid-19. Sidan uppdateras fortlöpande och innehåller bland annat länkar rörande vägledning och stöd, sammanställningar av pågående studier och utlysningar.

Frågor och svar

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

Fråga 1: Jag har en mycket aktuell fråga om EPM kan ge dispens från att följa svensk lag eller om det är Sponsorns ansvar att tillse att svensk lag ska följas. I Sverige kan man inte bedriva forskning på beslutsoförmögna personer eftersom patienten själv måste lämna samtycke prospektivt för att delta i en studie. Detta framgår tydligt i Etikprövningslagen och regeringen har fått i uppdrag av Riksdagen att uppdatera Etikprövningslagen så att detta blir möjligt. Nu har en studie startat på sjukhus i Sverige där man inkluderar beslutsoförmögna personer. Personerna ligger i respirator och är sederade. Anhöriga lämnar samtycke och i efterhand (om pat överlever) lämnar pat samtycke. Detta är "godkänt" av EPM. Nu till min fråga: Kan EPM bevilja avsteg från svensk lag eller är det sponsorn/prövaren som ska tillse att svensk lag följs och som "åker dit" vid en eventuell inspektion? Varför jag är intresserad är att vi planerar att starta upp en COVID-studie på svårt sjuka patienter och enligt mig måste vi ha samtycke från patienten ... någon annan väg är inte möjlig om studien ska genomföras i Sverige???

Läkemedelsverkets svar: Av frågan går det inte att utläsa vilken typ av klinisk studie som avses, och därför redogörs i svaret för både kliniska studier i allmänhet, men också specifikt för kliniska provningar av läkemedel och medicintekniska produkter, då de juridiska förutsättningarna skiljer sig åt.

Oavsett vad det är för typ av klinisk forskningsstudie så gäller *Lag (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor (etikprövningslagen)*:

Samtycke

17 § Forskning får utföras bara om forskningspersonen har samtyckt till den forskning som avser henne eller honom. Ett samtycke gäller bara om forskningspersonen dessförinnan har fått information om forskningen enligt 16 §. Samtycket skall vara frivilligt, uttryckligt och preciserat till viss forskning. Samtycket skall dokumenteras.

Forskning utan samtycke

20 § Forskning får utföras utan samtycke, om sjukdom, psykisk störning, försvagat hälsotillstånd eller något annat liknande förhållande hos forskningsper-

sonen hindrar att hans eller hennes mening inhämtas. Forskningen får dock utföras bara under de förutsättningar som anges i 21 och 22 §§.

21 § Forskning avseende en forskningsperson som sägs i 20 § får utföras om

1. forskningen kan förväntas ge en kunskap som inte är möjlig att få genom forskning med samtycke, och
2. forskningen kan förväntas leda till direkt nytta för forskningspersonen.

Även om villkoret i första stycket 2 inte är uppfyllt får forskningen utföras om

1. syftet är att bidra till ett resultat som kan vara till nytta för forskningspersonen eller någon annan som lider av samma eller liknande sjukdom eller störning, och
2. forskningen innebär en obetydlig risk för skada och ett obetydligt obehag för forskningspersonen.

22 § En forskningsperson som sägs i 20 § skall så långt möjligt informeras personligen om forskningen. Samråd skall ske med forskningspersonens närmaste anhöriga. Samråd skall ske också med god man eller förvaltare enligt 11 kap. föräldrabalken, om frågan ingår i dennes uppdrag. Forskningen får inte utföras om forskningspersonen i någon form ger uttryck för att inte vilja delta eller om någon av dem som samråd har skett med motsätter sig utförandet.

EPM fattar beslut grundade på etikprövningslagen och etikprövningsförordningen.

Notera dock att det anges i 11 § etikprövningslagen att:

Om det i någon annan författning finns särskilda föreskrifter om information och samtycke vid forskning som avses i 4 § 1-3, skall de föreskrifterna gälla i stället för bestämmelserna i den här lagen.

Klinisk provning är som regel sådan forskning som faller under 4 § 1-3 etikprövningslagen då en eller flera av punkterna 1-3 är applicerbara.

1. innebär ett fysiskt ingrepp på en forskningsperson,
2. utförs enligt en metod som syftar till att påverka forskningspersonen fysiskt eller psykiskt eller som innebär en uppenbar risk att skada forskningspersonen fysiskt eller psykiskt,
3. avser studier på biologiskt material som har tagits från en levande människa och kan härledas till denna människa,

För **klinisk läkemedelsprovning** finns särskilda föreskrifter i *Läkemedelslagens (2015:315) 7 kapitel*, och dessa föreskrifter gäller alltså för läkemedelsprovningar. Det innebär att EPM vid sin provning ska tillämpa dessa bestämmelser i läkemedelslagen i stället

för reglerna om information och samtycke i etikprovningenslagen.

Samtycke

3 § Samtycke till deltagande i klinisk läkemedelsprovning ska alltid inhämtas. Samtycke ska, om inte annat följer av andra eller tredje stycket, inhämtas från de patienter eller försökspersoner som avses delta i provningen eller, vid provning som ska utföras på djur, från djurägaren.

När det gäller underåriga ska samtycke inhämtas från vårdnadshavarna. Den underåriges inställning ska så långt det är möjligt klarläggas. Även om vårdnadshavarna har samtyckt till provningen får den inte utföras om den underårige inser vad provningen innebär för hans eller hennes del och motsätter sig att den utförs.

När det gäller personer vars mening inte kan inhämtas på grund av sjukdom, psykisk störning, försvagat hälsotillstånd eller något annat liknande förhållande ska samtycke inhämtas från god man eller förvaltare enligt 11 kap. 4 eller 7 § föräldrabalken med behörighet att sörja för den enskildes person. Samtycke ska inhämtas även från patientens närmaste anhöriga. Samtycket ska uttrycka patientens förmodade vilja.

Även om samtycke till provningen har inhämtats får den inte utföras om patienten i någon form ger uttryck för att inte vilja delta.

När det gäller kliniska läkemedelsprovningar kan samtycke från god man eller förvaltare vara mycket svårt att tillämpa eftersom de flesta personer i Sverige med nedsatt beslutsförmåga inte har någon god man eller förvaltare utsedd. Det är i praktiken inte möjligt att i en akut medicinsk situation utse en god man eller förvaltare med behörighet att lämna samtycke till deltagande i klinisk forskning.

Etikprovningensmyndigheten ser också svårigheter med att i akuta situationer genomföra samråd med eller samtycke från anhöriga på ett etiskt godtagbart sätt. Apotekarsocieteten med flera aktörer uppvakta- de regeringen i februari 2020 med en skrivelse angående forskning på beslutsförmögna vuxna eftersom det är viktigt för svenska patienter och för Sverige som forskningsnation att lagstiftaren löser frågan om hur samtycke till deltagande i forskning ska inhämtas för beslutsförmögna vuxna.

Hur kommer det sig då att det kan pågå kliniska läkemedelsprovningar i Sverige på medvetslösa covid-19-patienter som ligger i respirator?

Det är ändå i vissa fall möjligt att bedriva kliniska provningar på medvetslösa patienter i Sverige, om sjukdomen har ett sådant förlopp att man kan inhämta samtycke INNAN någon blir medvetslös. Det innebär som regel att man inhämtar samtycke från en långt större grupp potentiella försökspersoner än de som slutligen kommer att ingå i studien, eftersom samtycket inhämtas innan man vet vilka av dem som

kommer att uppfylla inklusionskriterierna för studien (som då inbegriper att man är medvetslös).

Förfarandet för hur samtycket ska inhämtas ska vara nogt beskrivet i provningsprotokollet och det måste vara tydligt motiverat varför relevanta data inte kan erhållas från försökspersoner som är vid medvetande.

För en **medicinteknisk klinisk provning** gäller inte Läkemedelslagens bestämmelser. Lagen (1993:584) om medicintekniska produkter nämner inte specifikt samtycke och det gör inte heller Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2003:11) om medicintekniska produkter. Detta innebär att det alltså inte finns särskilda föreskrifter i någon annan författning och att etikprovningenslagen regler ska tillämpas. Till att börja med måste förutsättningarna i 21 § vara uppfyllda. Innan forskningen får påbörjas måste samråd dessutom ske med forskningspersonens närmaste anhöriga samt med god man eller förvaltare enligt 11 kap. föräldrabalken, om frågan ingår i uppdraget. Dessa personer måste få rimlig tid att överväga om de vill motsätta sig att den beslutsförmögna personen deltar. Motsätter sig någon av personerna att den tilltänkta forskningspersonen deltar så får forskningen inte utföras på den personen.

I EU-förordningen 2017/745 om medicintekniska produkter (MDR) införs ny lagstiftning om medicinteknisk klinisk provning, vilken i stor utsträckning kodifierar de riktlinjer för god klinisk praxis som finns i den med det medicintekniska direktivet (93/42/EEC) harmoniserade standarden SS-EN-ISO14155:2011 Klinisk provning av medicintekniska produkter – God klinisk praxis (standarden ISO14155:2011). Förordningens krav kommer att tillämpas från och med den 26 maj 2021.

Fram till dess behöver man beakta bland annat bilaga 10 avsnitt 2.3.1 LVFS 2003:11 som anger att kliniska provningar ska utföras enligt en relevant plan som är vetenskapligt och tekniskt tidsenlig och som är konstruerad så att den bekräftar eller vederlägger tillverkarens uppgifter om produkten.

Läkemedelsverkets utgångspunkt är att den med det medicintekniska direktivet (93/42/EEC) harmoniserade standarden SS-EN-ISO14155:2011 *Klinisk provning av medicintekniska produkter – God klinisk praxis* (standarden ISO14155:2011) är den standard som beskriver hur man på ett tekniskt och vetenskapligt tidsenligt sätt ska utföra kliniska provningar av medicintekniska produkter. Det är inte ett lagkrav att man ska följa standarden, men om man väljer att inte göra det så behöver man kunna motivera att det valda arbetssättet ger en lika god eller bättre skyddsnivå för försökspersonerna än vad standarden innebär. När Läkemedelsverket i dagsläget bedömer om skyddsnivån i en anmäld klinisk provning är godtagbar beaktas de vägval som gjorts i den nya medicintekniska lagstiftning som inom kort ska börja tillämpas.

Läkemedelsverkets rådande tolkning av MDR är

att det samråd med anhöriga och/eller god man som beskrivs i Etikprovningsslagen inte är tillräckligt för provningar av medicintekniska produkter på beslutsoförmögna personer, utan att ett uttryckligt samtycke kommer att krävas från en lagligen utsedd ställföreträdare om försökspersonen är beslutsoförmögen. Detta är i linje med vad som anges i standarden ISO14155:2011.

När MDR träder i kraft kommer man i vissa medicintekniska provningar att kunna använda sig av möjligheten att inhämta samtycke i efterhand för medicintekniska kliniska provningar i nödsituationer. Förfarandet ska beskrivas i den kliniska provningsplanen och det är nödvändigt att samtliga omständigheter nedan föreligger:

a) Försökspersonen är oförmögen att på förhand ge sitt informerade samtycke och att ta emot information på förhand om den kliniska provningen, på grund av att det är en brådskande situation som orsakats av ett plötsligt livshotande eller annat plötsligt allvarligt medicinskt tillstånd.

b) Det finns vetenskapliga skäl att anta att försökspersonens deltagande i den kliniska provningen kan medföra en direkt kliniskt relevant nytta för försökspersonen, som resulterar i en mätbar hälsorelaterad förbättring som minskar försökspersonens lidande och/eller förbättrar hans eller hennes hälsa eller möjligheten att ställa diagnosen för dennes tillstånd.

c) Det är omöjligt att inom behandlingsfönstret på förhand tillhandahålla all information och inhämta informerat samtycke från hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare.

d) Prövaren intygar att han eller hon inte har kännedom om att försökspersonen tidigare ska ha invänt mot att delta i den kliniska provningen.

e) Den kliniska provningen har ett direkt samband med försökspersonens medicinska tillstånd som gör det omöjligt att inom behandlingsfönstret på förhand inhämta informerat samtycke från försökspersonen eller från hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare eller att tillhandahålla information på förhand och den kliniska provningen är av sådan karaktär att den enbart kan genomföras i nödsituationer.

f) Den kliniska provningen utgör en minimal risk och medför en minimal börda för försökspersonen jämfört med standardbehandlingen av hans eller hennes tillstånd.

Det kan noteras att de ovan beskrivna kraven i MDR är delvis annorlunda än de som anges i standarden 14155:2011 för provningar i nödsituationer, och att MDR torde öka möjligheterna för att bedriva provningar på beslutsoförmögna i nödsituationer, även om reglerna fortfarande kommer att vara mycket restriktiva.

I den nya EU-förordningen om kliniska läkemedelsprovningar 536/2014 (CTR) finns liknande skrivningar om nödsituationer som de som anges i MDR. Tillämpningsdatum för CTR är ännu inte beslutat.

Sammanfattningsvis

- Kliniska studier som inte är kliniska provningar av läkemedel eller medicintekniska produkter kan genomföras på medvetslösa patienter utan föregående samtycke om samråd under etiskt godtagbara former kan ske med närmaste anhöriga samt god man eller förvaltare som kan motsätta sig att forskningen utförs.

- Regelverket för medicintekniska kliniska provningar ändras från 26 maj 2021 och gör det tydligare vad som gäller för beslutsinkompetenta försökspersoner.

- För kliniska läkemedelsprovningar på medvetslösa försökspersoner krävs samtycke från god man/förvaltare och från patientens närmaste anhöriga.

- Samtycke som inhämtas innan försökspersonen blir medvetslös kan vara en framkomlig väg om sjukdomsförloppet medger en sådan samtyckesprocess. Processen ska då beskrivas i forskningsplanen/prövningsprotokollet.

- Det är inte möjligt att få dispens från kraven på samtycke eller samråd.

Fråga 2: Med tanke på rådande situation med coronavirus, och med tanke på restriktioner när det gäller möten/besök på sjukhus och reserestriktioner. Finns det någon teknisk lösning som skulle vara acceptabel för att genomföra källdataverifiering utan att sponsorns monitor är på plats rent fysiskt? Frågan gäller endast undantagslösning/beredskapsplan i händelse av att det inte går att vara på plats.

Exempelvis:

- Access till journalen i annan lokal än provningsstället – i annan lokal inom vårdens organisation
- Access till journalen i annan lokal än provningsstället – i en lokal som sponsor ordnar
- Kopior skickad via krypterad mail. Namn, ev kontaktuppgifter och personnummer maskerade
- Kopior skickade via bud. Kopior maskerade enl ovan
- Genom att visa dokumentation för monitor genom webbkamera. Skype el WebEx (inga privata device, endast tekniska lösningar mellan sponsor och provningsställe)

Svar: Om det inte finns någon teknisk lösning som skulle tillåta källdataverifiering utan att vara på plats rent fysiskt, är det en acceptabel lösning att vänta med källdataverifiering? Dock allra senast till när studien stängs och under förutsättning att allt övrigt studiearbete/monitorering kan göras så långt som möjligt med kontakt via telefon och webb.

Fler frågor och svar om covid-19 och påverkan på kliniska provningar finns på LVs hemsida:

<https://www.lakemedelsverket.se/sv/tillstand-godkannande-och-kontroll/klinisk-provning>

Maila dina frågor till Lina Nordahl (lnordahl@its.jnj.com) och Eva Adås (eadas@its.jnj.com).