

Prövningen

Informationsblad från Apotekarsocieteten sektion för kliniska studier september 2017

Så var vi återigen på jobbet efter sommarssemestern. Skönt med vardagens fasta rutiner kopplad till att vara tillbaka på jobbet tycker många. Men spår av ledighet syns också tydligt i LinkedIn-flödet. För nog är det så att gemene man funderar mer på sin livssituation och gör slag i saken, när man är ledig? Notiser om kontakter som nu bytt jobb och delar med sig av nya kontaktuppgifter varvas med annonser från företag som söker ny personal, och det brådslande. Kompetensen är högt värderad och det finns spännande tjänster att söka för de som kan kliniska studier.

Rekrytering är en svår ekvation. Annonser efterfrågar personer som har "många bollar i luften", är "proaktiv", "ambitiös" och en "problemlösare". Och de personerna finns absolut! Utmaningen är, att den rekryteraren söker är helhjärtat engagerad i att prestera väl i sin nuvarande tjänst och sällan är i de forum där annonsering sker. Visst är det många av er som "tycker att ni har det bra där ni är" och som "vet vad ni har" men inte "vad ni skulle få". Jag vill självklart inte uppmana er till att söka nya jobb idag, men däremot kan det vara klokt att lägga lite tid på din profilering, på Internet och i ditt nätverk. Om du är tydlig med vad du kan och strävar så kan du fortsatt arbeta vidare med det arbete du gillar, men öka sannolikheten att bli kontaktad och ombedd att söka när din drömtjänst är vakant. Arbetet med kliniska studier bygger i många organisationer (inte minst på konsultsidan) på enskilda personers kompetens och fler tjänster än man kan tro tillsätts idag helt utan en rekryteringsprocess, eller skapas för just dig. Bli hittad istället för att hitta!

Ett utmärkt sätt att nätverka och samtidigt förkovra sig i senaste nytt inom kliniska studier i Sverige och världen är att vara med på sektionens aktiviteter. För er som var med på vår nätverksträff i maj om patientinformation och samtycke, så kommer 2018 vara året

då "allt händer" och hösten kommer således vara en tid av väntan. Vi ligger dock inte på latsidan utan kommer att välkomna till träffar där vi bjuder in de olika aktörerna att berätta hur processerna går framåt, och inte minst hur vi ska arbeta till dess att allt nytt är på plats. Vi välkomnar varmt personer utanför styrelsen att vara med i projektteam för de enskilda aktiviteterna, i arbetet med att identifiera lämpliga talare, teman osv, och känner du att du vill arbeta bredare så är vår valberedning nu i full gång med att få styrelsen för 2018 på plats. Kanske är det dig de söker?

Sektionen har nu en sida på Facebook – [@apotekarsocietetenkliniskastudier](#). Följ gärna länken, och lägg till den i ditt FB-flöde. Den kan vi gemensamt bygga till att bli en enkel och bred väg för informationspridning, diskussioner kopplade till kliniska studier och ytterligare nätverkande!

Karin Leire
ordförande

 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 1 december 2017.

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 "After Work" träffar med intressanta föreläsningar inom aktuella ämnesområden runt om i landet. Som medlem går du kostnadsfritt på dessa träffar.

Stipendier

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

Innehåll

Kliniska studier på barn och ungdomar	3
Kvalitetsregister för forskning 2017	5
Nytt från Läkemedelsverket: Ny prövningsförordning skjuts fram till att börja gälla 2019	6
Gemensam nordisk konferens om Läkemedel för barn – Joint Nordic Conference on Pediatric Medicines	7
Patientinformation/samtycke hur skriver du för att uppfylla alla regulatoriska krav	8
Krönika: Biobanksträsket – Kommer det att torka upp och förbättra förutsättningarna för onkologistudier i Sverige?	9
Frågor och svar	10
Notiser	11
Kalendarium	12



Redaktionen

Suzanne Kilany, suzanne.kilany@astellas.com
Karin Johansson, karin.ie.johansson@tele2.se
Emma Larsson, emma.k.larsson@vgregion.se
Ann-Catrin Petersson, Ann-Catrin.Petersson@molnlycke.com
Lina Svenaeus, lina.svenaeus@bayer.com
Christina Junvik, christina@linkmedical.se
Eva Adås (frågor och svar), eva.adas@pfizer.com
Cecilia Roos (frågor och svar), cecilia.roos@sanofi.com

Sektionens styrelse 2017

Karin Leire, ordförande, Permobil, Kista
Katarina Berndtsson Blom, Ladulaaskliniken, Borås
Ingegerd Dalfelt, PRA Health Sciences, Lund
Fredrik Hansson, CTC Clinical Trial Consultants AB, Uppsala
Suzanne Kilany, Astellas Pharma A/S, Kastrup
Marja-Liisa Lammi Tavelin, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå
Lena Lilieladh, PRA Health Sciences, Lund
Lisbeth Norlander, ApoEx, Lund
Johanna Nurbo, Läkemedelsverket, Uppsala
Cecilia Roos, Sanofi AB, Stockholm
Tina Wolmeryd, Västra Götalandsregionen, Göteborg
Anna Christiansson, Västra Götalandsregionen, Göteborg (adjungerad)
Hanna Rickberg, Läkemedelsakademien, Stockholm (adjungerad)

Kliniska studier på barn och ungdomar

Nätverket Kliniska Prövningar Västra Götaland bjöd den 3 maj in till vårens nätverksträff på temat "Kliniska studier på barn och ungdomar".

Varför behövs egentligen kliniska studier på barn och ungdomar? Och vad är det för skillnad mot studier på vuxna? Dessa frågor diskuterades av **Jenny Kindblom**, specialistläkare på Pediatric Clinical Research Center, Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

Det finns klart mindre kunskap om läkemedels effekt och säkerhet hos barn och ungdomar, och historiskt sett har den nästan saknats helt. Detta har lett till att behandling *off-label* är vanligt och ofta skett genom att t.ex. minska dosen utan vetenskapligt underlag. Sedan 10 år tillbaka har dock den pediatrika läkemedelsutvecklingen drivits på av nya regelverk i både Europa och USA.

Inom den pediatrika populationen (d.v.s. barn och ungdomar under 18 år) finns en stor variation i storlek och läkemedelsomsättning. Vikt och längd ändras naturligtvis med stigande ålder, men även uttrycket av olika enzymer. Detta gör att man t.o.m. kan behöva dosera högre än normal vuxendos i vissa åldrar! Andra biverkningar kan också uppstå hos barn än vuxna, t.ex. om olika organs utveckling påverkas av ett läkemedel. Även administrationssätt kan behöva anpassas.

Andra viktiga aspekter när det gäller studier på barn och ungdomar är t.ex.:

- **Samtycke** – Beslut om deltagande i en studie tas inte av individen som ska delta. Samtycke ("consent") ges av vårdnadshavare (oftast två personer), men även "assent" från barnet ska inhämtas. Deltagaren ska ges information anpassad till sin nivå, men det finns inga tydligare regler som exakt beskriver hur assent inhämtas.
- **Populationer** – få barn har sjukdomar, vilket ger mindre populationer att studera. Dessa är dessutom ofta heterogena då det många gånger finns bakomliggande sjukdomar eller syndrom som gör att behandling krävs. En del studier har visat på större placeboeffekt hos barn än hos vuxna, vilket kan påverka powerberäkning. Ibland måste andra endpoints än i vuxenpopulationer användas, då dessa är för sällsynta i den pediatrika populationen (t.ex. död, hjärtinfarkt).
- **Minimera risk** – Deltagande i pediatrika studier ska vara direkt förknippat med potentiell nytta för individen. Studier görs därför på patienter, inte friska frivilliga (undantaget vaccinationsstudier). Så mycket data som möjligt extraheras från vuxenstudier. Man kan också behöva använda alternativa provtagningsmetoder (t.ex. saliv) för att minimera jobbiga procedurer för deltagarna.



Från vänster: Ulrika Logren, Viveca Odling, Elin Johnsson och Jenny Kindblom.

Därefter berättade **Elin Johnsson**, tf enhetschef Pediatric Clinical Research Center (PCRC), Sahlgrenska Universitetssjukhuset, om den nystartade prövningsenhetens verksamhet och praktiska skillnader och utmaningar med studier på barn och ungdomar. Dessa studier ställer ofta krav på mer tid och anpassning till individens situation, såväl som annorlunda utformade lokaler. Många individer ska informeras och samtycka innan inklusion kan ske. Det kan ibland vara svårt att veta vilka som är vårdnadshavare (t.ex. vid separerade föräldrar). Lokaler och utrustning behöver anpassas för alla åldrar och storlekar på patienter. Provhantering innebär flera faktorer att ta hänsyn till, t.ex. mindre volym, uppsamling av urinprov hos mindre barn etc.

Placebokontrollerade studier är vanligare eftersom behandling ofta sker *off-label*, vilket innebär att man inte kan använda ordinarie behandling som kontroll mot nya behandlingar. Insamling av känslig information, som t.ex. rör menstruation, sexuella aktiviteter, suicidtankar etc, kan vara extra känslig i den här populationen och ibland även försvåras av att vårdnadshavare är involverade under studien. I dessa fall är det viktigt att förklara varför informationen behövs, d.v.s. för att säkerställa att behandlingen och deltagande i studien är säkert.

Viveca Odling, tidigare senior expert på Läkemedelsverket och delegat i EMA:s pediatrika kommitté, presenterade de regulatoriska kraven på pediatrika läkemedelsprövningar. Liksom tidigare talare konstaterade hon att barn ofta får otillräckligt dokumenterade läkemedel eftersom kliniska prövningar på barn avseende indikation, dosering, effekt eller säkerhet på kort och lång sikt saknas. Dessutom är det en stor utmaning att skapa barnanpassade läkemedelsformer vad gäller både styrka, smak och formulering. En stor studie på läkemedelsbehandling hos barn på svenska sjukhus publicerad 2012, visar att i hela populationen



0-18 år var cirka 40% av behandlingen off-label/ofullständigt dokumenterad och hos nyfödda (<1 mån) hela 70%.

Då försök med frivilliga insatser för att öka tillgången på adekvat utvecklade läkemedel för barn inte varit särskilt framgångsrika, gäller inom EU sedan 2007 den bindande barnförordningen (Regulation (EC) No 1901/2006). Motsvarande lagstiftning har funnits i USA sedan 2003 (Pediatric Research Equity Act) och även Kanada, Australien och Japan har liknande lagar. Numera hålls regelbundna avstämningar mellan EMA och FDA för att säkerställa att liknande bedömningar görs. Syftet med lagstiftningen är att förbättra barns hälsa genom att underlätta utveckling av och tillgång till läkemedel för barn, säkerställa att dessa är av hög kvalitet, etiskt undersökta och godkända enligt gällande regelverk, samt förbättra tillgången på information om barns läkemedelsanvändning. Samtidigt får barn inte utsättas för onödiga studier och godkännande av nya läkemedel till vuxna får heller inte försenas.

Enligt den europeiska lagstiftningen måste alla nya läkemedel genomgå utveckling även för barn. Detta innebär att tillverkaren måste ha en godkänd utvecklingsplan (Paediatric Investigation Plan, PIP) som ska kunna stödja användning av läkemedlet hos barn. Så snart läkemedlet blivit godkänt i hela EU och resultaten av barnstudierna är inkluderade i produktinformationen (även negativa resultat) får läkemedlet sex månaders förlängd exklusivitet. Det finns bara tre skäl för befrielse från kravet på en PIP:

- + Läkemedlet är troligen ineffektivt eller innebär risk vid användning till barn
- + Tillståndet för vilket läkemedlet utvecklas förekommer bara hos vuxna
- + Det nya läkemedlet tillför ingen betydande nytta jämfört med läkemedel som redan finns på marknaden och är godkända för barn

Även läkemedel som redan finns på marknaden och har ett kvarvarande patent behöver en PIP om tillverkaren ansöker om ny indikation, nytt administrations sätt eller ny läkemedelsform. För gamla läkemedel utan kvarvarande patent gäller att vetenskapliga stu-

dier på barn som gjorts med dessa läkemedel (ca 1 000 st!) ska granskas och utvärderas av läkemedelsmyndigheter i EU. Utfallet av granskningen kan leda till att läkemedlets produktresumé uppdateras med adekvat information. Dock verkar inte mycket ha kunnat stödjas med gamla studier, pga dålig vetenskaplig kvalitet.

EMA publicerade 2016 en rapport som utvärderade erfarenheter av lagstiftningen efter 10 år. Positiva effekter man observerat inkluderar bl.a. att läkemedelsutveckling till barn idag är en självklarhet för tillverkare och myndigheter, mer medel till forskning kring barns läkemedel, metodutveckling för att underlätta studier på barn och mer allmän uppmärksamhet kring barns läkemedel. Barn får dock fortfarande i stor utsträckning ofullständigt dokumenterade läkemedel, vilket till viss del beror på att relativt sett få nya läkemedel har utvecklats under denna tid. Läkemedelsutvecklingen drivs fortfarande av vuxnas behov och det går ännu inte att utvärdera de ekonomiska aspekterna av lagstiftningen och följer på läkemedelskostnader.

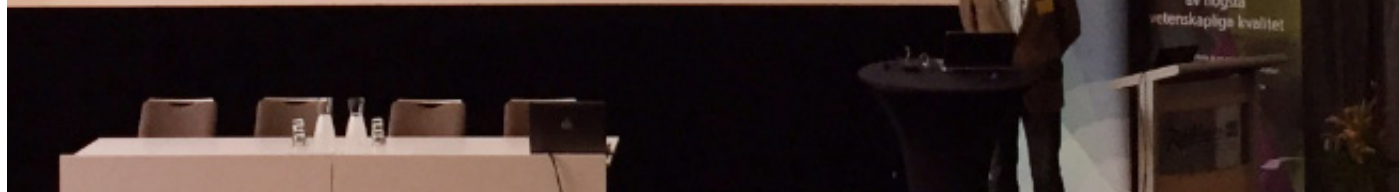
På grund av att antalet barn med en viss diagnos på en enskild klinik oftast är begränsat, är det speciellt viktigt med samarbete mellan olika kliniker, regioner och länder inom pediatrik forskning. Det finns numera ett antal nätverk som arbetar med dessa frågor, t.ex. SwedPedMed i Sverige. Information om andra nätverk och pediatrik forskning finns på det europeiska nätverkets hemsida, www.enprema.europa.eu. I och med kraven i barnförordningen har den som utvecklar läkemedel avsedda för användning av barn rätt att efterfråga kostnadsfri rådgivning från EMA. Även Läke medelsverket arbetar aktivt med frågor rörande barns läkemedel och mycket information finns att hämta på www.lakemedelsverket.se/barn.

Emma Larsson

Forskningsdatautredningen

- Cecilia Magnusson Sjöberg, prof
rättsinformatik SU
 - Linda Stridsberg, Staffan Malmgren, Magnus Stenbeck
- Analysera vilken ytterligare reglering som är möjlig och behövs
- Lämna förslag på reglering
- Anpassa närliggande lagstiftning
- Långsiktig lösning gällande forskningsdatabaser (Westerberg 2014:45)

© 2016-04 Forskningsdatautredningen



Kvalitetsregister för forskning 2017

Den 23 maj samlades cirka 150 deltagare från olika professioner för att diskutera det ständigt aktuella ämnet kvalitetsregister för forskning med dess möjligheter och utmaningar. Arrangemanget anordnades gemensamt av Apotekarsocieteten, Vetenskapsrådet och SKL.

Dagen startade med presentationer från de tre arrangörerna. Trots lite tekniska problem fick vi höra **Lisa Bandholtz** berätta om Apotekarsocieteten, en mötesplats för olika professioner i läkemedelskedjan. **Jack Lysholm** fortsatte sedan med att ge oss en översikt av de nationella kvalitetsregistren och de utmaningar som finns framför oss. Hur kommer strukturen för nationella kvalitetsregister förändras när det kommer en ny nationell organisation för kunskapsstyrning med 21 olika nationella specialistsamråd och sex regionala organisationer/system för kunskapsstyrning. Ytterligare faktorer som kommer påverka är att det årliga anslaget för arbete med register blir mindre och vi får en ny dataskyddsförordning att följa.

Karl Gertow och **Magnus Eriksson** inom Enheten för Registerforskning hade fokus på det arbete Vetenskapsrådet genomfört för att underlätta tillgången till och användandet av registerdata i forskning. Arbetet har resulterat i hemsidan registerforskning.se där man bl.a. kan finna information och stöd genom hela registerforskningsprocessen, information om hur data begärs ut, gällande lagstiftning samt förteckning över/info om myndighetsregister, kvalitetsregister och biobanker i Sverige. På webbplatsen finns även RUT (Register Utiliser Tool) ett verktyg för att söka, matcha och

utforska svenska register och biobanker på metadata-nivå. Exempel på hur RUT kan användas presenterades av Karl och Magnus.

Ett ämne som är väldigt aktuellt och intressant är den nya dataskyddsförordningen. **Magnus Stenbeck**, sekreterare i Forskningsdatautredningen (U 2016:04), var med för att tala om denna samt hur den nya förordningen kommer påverka svensk forskning. Förordningen som börjar gälla från 25 maj 2018 kommer att gälla som svensk lag och därmed bland annat ersätta personuppgiftslagen. Flera utredningar har tillsatts för att föreslå hur den svenska lagstiftningen ska anpassas till den nya förordningen. En av dessa är forskningsdatautredningen som handlar om reglering av personuppgiftsbehandling för forskningsändamål. Dataskyddsförordningen medger registerbaserad forskning med vissa förutsättningar i svensk lag när det gäller bl.a. personuppgifter, pseudonymisering och känsliga personuppgifter.

Kristina Lidén Mascher, strateg industrisamverkan och internationell samverkan på kansliet för Nationella Kvalitetsregister inom SKL hade samarbete som fokus denna temadag. I projektet Nordic collaborations on registries har man tittat på hur regelverk, organisation och hantering av register i de nordiska länderna ser ut. Projektet har även jämfört de olika länderna utifrån dessa aspekter och kommit med förslag på förbättringar om hur vi ska öka samarbetet mellan de nordiska länderna. Att få bättre data, data från fler personer, förbättra vården och mer tillförlitlig data är bara några av anledningarna till varför vi ska ha ett ökat samarbete mellan de nordiska länderna.



Sista programpunkten på agendan innan lunch och mingel stod **Jan Liliemark** för med ämnet värdering av behandlingseffektivitet i klinisk vardag. Det finns stora skillnader från en randomiserad klinisk prövning och klinisk vardag men hur stor är egentligen denna skillnad. Det var ett av målen med projektet som Jan pratade om där man även hade som mål att utreda vad det finns för verktyg för att visa effekt i klinisk vardag. Första steget var att utföra en systematisk litteratursökning för att ta reda på vad som finns att använda idag. Denna visade att i praktiken kan flera olika statistiska metoder användas. Dock finns det en del begränsningar så som datatillgången där t.ex. kvalitetsregistren i större utsträckning behöver innehålla både läkemedelsdata och outcome data. Ytterligare begränsningar är att statistiska metoder inte kompenserar för skillnader för alla typer av faktorer och att det inte är rimligt att extrapolera resultat till patientgrupper vars individer inte finns med i den randomiserade kliniska studien.

Efter förmiddagens informativa och intensiva förmiddag så var det dags för en härlig lunch och därefter fortsatte programmet med tre valbara spår. Under sessionen Kvalitetsregisterforskning – Hur går det till i praktiken? så fick vi lyssna till **Marie Eriksson** berätta om forskningsprojekt baserat på det nationella registret Riksstroke, **Ann-Marie Svensson** som gav oss tips på vad man skall tänka på när man ska göra registerforskning samt **Henrik Passmark** som berättade vad man ska och inte ska göra när man skickar in ansökningar till Socialstyrelsens registerservice.

Parallellt med denna session kunde man även lyssna på Kvalitetsregisterforskning – nya möjligheter och utmaningar eller Registerbaserad hälsoekonomisk forskning och utvärdering.

Under sista delen av dagen var ämnet återigen samverkan och vi fick lyssna på olika exempel och projekt där man på olika nivåer nått resultat genom samverkan och samarbeten. **Amy Leval** talade om olika samverkansprojekt mellan industri och akademi och där vi fick med oss goda exempel samt hennes topp tre checklista på vad som krävs för ett lyckat samarbete. Även **Cecilia Rogmark** pratade om samarbete men ur ett nordiskt perspektiv. NARA – Nordic Arthroplasty Register Association har jobbat med samverkan sedan 2006 och har genom samarbetet sett många fördelar när det gäller harmonisering, gemensamma studier, gemensamt lärande och finansiering. Sist på dagen talade **Thomas Frandsen** om nordiska registerstudier och register inom barnmedicin.

Program och presentationer från dagen finns att hitta på: <http://kvalitetsregister.se/forskning/forskningskonferens2017.2879.html>

Anna Christiansson

Nytt från Läkemedelsverket

Ny prövningsförordning skjuts fram till att börja gälla 2019

I juni meddelade den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA (European Medicines Agency) att tidpunkten då Prövningsförordningen (förordning (EU) nr 536/2014) börjar gälla skjuts fram från oktober 2018 till 2019. Anledningen till den framskjutna tidplanen är förseningar i utveckling och leverans av den EU-gemensamma portalen och databasen för hantering av läkemedelsprövningar.

Den EU-gemensamma förordningen har redan trätt i kraft och ersätter nationell lagstiftning om klinisk läkemedelsprövning. Tidpunkten för när den nya förordningen börjar gälla avgörs av när de funktionella kraven anses uppfyllda för den centrala portal som samordnas av EMA, dvs. tidigast 2019.

I framtiden kommer inte separata ansökningar om läkemedelsprövningar att skickas till Regionala etikprövningsnämnden och Läkemedelsverket, utan alla handlingar skickas direkt till den EU-gemensamma portalen. Portalen och databasen kommer även fungera som en allmänt tillgänglig informationskälla om alla läkemedelsprövningar inom EU.

En ny tidsplan för portalen och tidpunkten då förordningen ska börja gälla, fastställs av EMAs styrelsemöte i oktober 2017. För mer information, se EMAs webbsida: [European Medicines Agency, EMA](http://EuropeanMedicinesAgency.EMA).

Gemensam nordisk konferens om Läkemedel för barn – Joint Nordic Conference on Pediatric Medicines

Mötet som genomfördes i Helsingfors den 13 juni 2017 attraherade cirka 70 deltagare.

Arrangörer var Nordic PedMed och PIF (Pharma Industry Finland) och Mia Bengtström, Senior Advisor PIF, hälsade välkommen på NTA styrelsens vägnar.

Mötets klara budskap var ökad konkurrenskraft för klinisk forskning i Norden nås genom samarbete.

En mycket intensiv och lärorik dag, som är svår att sammanfatta kort.

Europaparlamentets/-rådets förordning nr 1901/2006 daterat d. 12 dec 2006 om läkemedel för pediatrik användning, trädde i kraft 2007. Målet med förordningen var att få fram *fler mediciner* till barn och unga, att tillhandahålla mer information till forskrivare och patienter, samt vara *grund för etisk forskning med hög kvalitet*.

Nya läkemedel (och nya indikationer, administrationsvägar, läkemedelsformer) måste ha antingen en godkänd pediatrik undersökningsplan (PIP) eller en "waiver" vid tidpunkten för ansökan om godkännande för försäljning.

Enpr-EMA är ett forskningsnätverk, av utredare och centra med erkänd expertis för att utföra kliniska studier på barn, som bl.a. erbjuder expertråd vid pediatrika kliniska prövningar.

PDCO är Europeiska läkemedelsmyndighetens vetenskapliga kommitté med ansvar för verksamhet om läkemedel för barn och stödja utvecklingen av sådana läkemedel i Europeiska unionen genom att tillhandahålla vetenskaplig expertis och definiera barns behov.

I EMA-processen för att acceptera nya läkemedelsbehandlingar är en pediatrik undersökningsplan (PIP) obligatorisk. Trots att nästan 1 000 sådana PIP upprättats blir endast en bråkdel till verkligt globalt bevis för användning hos barn. Ett stort hinder är att hitta centra.

Många talare rapporterade om *brist på kunskap* när man använder läkemedel som utvecklats för vuxna till barn. Över 40% av de mediciner som används för be-

handling av barn och unga har *varken testats eller godkänts för pediatrikt bruk*. Siffran stiger till över 90% när det gäller nyfödda.

En hel del *framgångar* har uppnåtts under de 10 åren som förordningen varit på plats och väsentligt fler mediciner har tagits fram för barn i de regioner som har pediatrik lagstiftning på plats (EU och USA).

Både *utmaningar och möjligheter* som man stöter på inom pediatrik läkemedelsutveckling diskuterades under dagen.

Ytterligare förbättringar behövs och speciella utmaningar finns i de nordiska länderna, med vår relativt lilla marknad. Det behövs en bättre kartläggning och identifiering av det pediatrika behovet.

Det behövs ett gemensamt nordiskt etiskt godkännande för att stödja pediatrika studier, för att finna kliniska bevis så snabbt som möjligt och därigenom uppnå snabbare resultat.

NTA (Nordic Trial Alliance) <http://nta.nordforsk.org/> har stöttat ett treårigt (2013-2016) pilotprojekt, för att skapa ett nordiskt nätverk för pediatrika kliniska studier.

NordicPedMed grundades i Oslo den 26 januari 2017. De nordiska ländernas pediatrika nätverk presenterade sig.

Ingegerd Dalfelt

Länkar och nationella kontakter: NordicPedMed

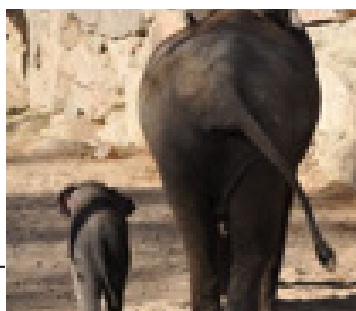
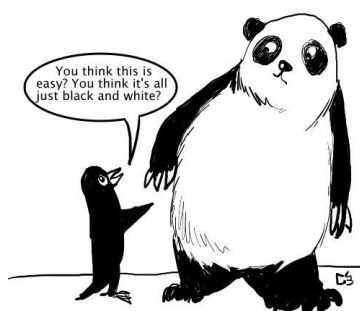
FinPedMed: Kalle Hoppu; Kaarlo.hoppu@hus.fi och Pirkko Lepola; pirkko.lepola@hus.fi

DanPedMed: Helle Holst; Helle.Holst.01@regionh.dk och Tine Henriksen; tine.brink.henriksen@clin.au.dk

NorPedMed: Thomas Halvorsen; thomas.halvorsen@helse-bergen.no och Heidi Glosli; hglosli@ous-hf.no

SwedPedMed: Anders Rane; anders.rane@ki.se och Estelle Naumburg; estelle.naumburg@umu.se

IcePedMed: Ásgeir Haraldsson; asgeir@landspitali.is och Gylfi Óskarsson; gylfio@landspitali.is



Patientinformation/samtycke hur skriver du för att uppfylla alla regulatoriska krav



Den 1 juni anordnade sektionen en temakväll i Stockholm där representanter från EPN, Nationella biobanksrådet och Strålskyddskommittén deltog. Läkemedelsverkets perspektiv gällande krav på patientinformationer inom medicinteknik presenterades också.

Ett 70-tal personer fyllde biblioteket på Wallingatan och många var förväntansfulla och hoppades få svar på sina frågor. Sektionen valde att pilottesta att filma denna föreläsning så att medlemmar från hela landet kan få ta del av föreläsningen. Alla medlemmar kan komma åt film och presentationer genom att logga in på apotekarsocieteten.se och välja aktiviteter>inspelade aktiviteter.

Först ut var **Pär Sparén**, vetenskaplig sekreterare i Regionala etikprövningsnämnden Stockholm. Han uppmanade alla att använda EPNs vägledning gällande att skriva forskningspersoninformation. Genom att använda de rubriker som står där samt att fokusera på språket och att hålla informationen kort (3-5 sidor) kommer man långt. Ett tips bland många var att hänvisa till ett appendix som beskriver t.ex. studieprocedurer då detta kan underlätta för patienten. Han tydliggjorde gällande när behövs det informerat samtycke och hur hanterar man samtycke till barn vid deltagande i forskning.

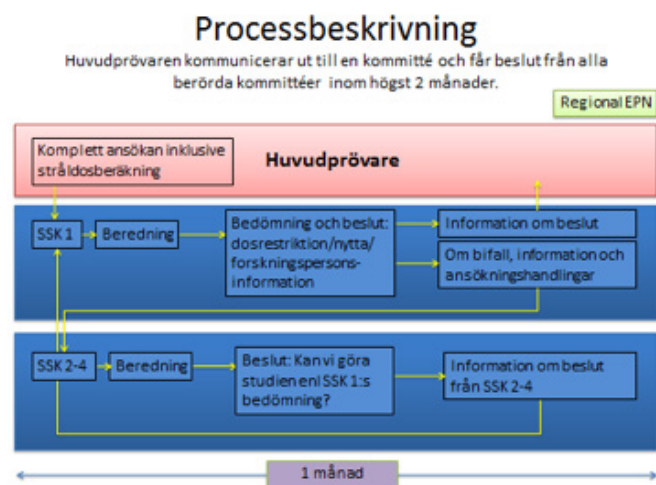
”En forskningspersoninformation skall innehålla all den information som en person rimligtvis kan behöva känna till för att kunna ta ställning till deltagande i ett forskningsprojekt, men inte mer.”

Lena Brynne, representant i Nationella biobanksrådet (NBR) och chef för Regionalt biobankscentrum Stockholm. Lena delade bl. a. med sig av tips på hur man skall ange antalet prover i biobanksansökan och

gav exempel på bra formuleringar att använda i forskningspersonsinformationen och ansökan.

Elin Karlberg, regulatorisk utredare medicinteknik från LV kunde tyvärr inte delta på plats men skickade oss en presentation gällande den ISO standard ISO14155:2011 som gäller klinisk prövning av medicintekniska produkter. Ett av hennes råd var läs EPN riktlinje tillsammans med ISO standarden och var uppmärksam på att skillnader finns jämfört med krav på läkemedelsstudier.

Ulrika Estenberg, sjukhusfysiker, Karolinska Universitetssjukhuset redogjorde för hur strålskyddskommittéerna är uppbyggda och hur de arbetar. Hon presenterade det samordningsprojekt som lett fram till att det numera finns en gemensam ansökningsblankett gällande strålskydd som kan användas till alla typer av studier, riktlinjer för bedömningskriterier och inte minst exempelmeningar till forskningspersoninformation indelade i olika kategorier baserat på dosnivå. Ansökan med tillhörande appendix finns att tillgå från Centrala EPN:s hemsida.



Det blev en interaktiv föreläsning där många passade på att ställa frågor och en av slutsatserna blev att mycket kommer att bli enklare när nya EU direktivet för kliniska prövningar börjar att gälla och ansökanprocessen samordnas.

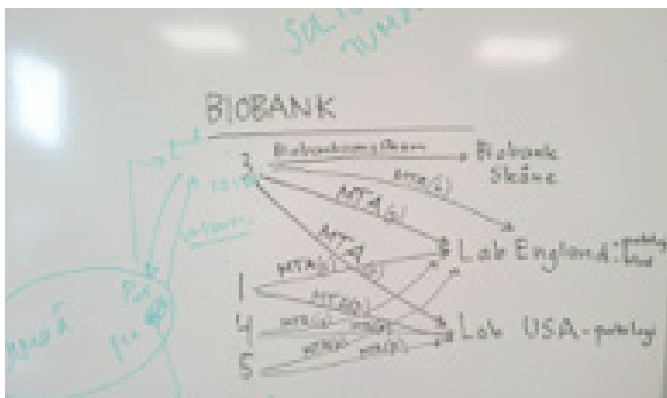
Sektionens önskan kvarstår, när får vi ETT dokument som beskriver alla de olika myndigheternas krav och med förslag på meningar att använda för rubriker såsom biobank, hantering av data och risker vid strålning? Kommer LVs samordningsprojekt eller Kliniska studier Sverige ge oss detta?

Cecilia Roos

Biobanksträsket

Kommer det att torka upp och förbättra förutsättningarna för onkologistudier i Sverige?

Den svenska biobankslagstiftningen är en källa till ständigt huvudbry och djupa suckar, det känner nog många igen sig i, inte minst vi som jobbar med onkologistudier, och därmed vävnadsprover. Under tiden som utvecklingen har gått lite framåt för biobanksavtal som gäller flytande prover (tex. blod, urin, benmärgsaspirat) är avtalen för patologiprover fortfarande ett administrativt trassel. Har du flytande prover kan du använda dig av biobanken i den region du har din nationella koordinator, och göra en anmälan till biobanken som sedan gäller för alla svenska center i studien. Du gör då ett utlämningsavtal, sk. Material Transfer Agreement (MTA) mellan den regionala biobanken och ditt centrallab. Har du sedan ytterligare ett centrallab skriver du ett till MTA, och så vidare. Men så "lätt" kommer vi inte undan då vi har vävnadsprover. Då gäller inte principen med upprättande av ett biobanksavtal som gäller för hela landet, utan varje centers patologilab ses som separata enheter. Du får då upprätta MTA mellan alla patologilab och centrallab. Det blir snabbt rörigt.



Logistik med hänsyn till avtal för en onkologistudie med fyra svenska center, med vävnads- och blodprover till två olika centrallab utomlands.

När man pratar om att förbättra förutsättningarna för internationella företag att utföra kliniska studier i Sverige är biobankslagen något som vi borde kunna rätta till. Det pågår en hel del initiativ för att förbättra den, men det gjorde det även när undertecknad började i industrin 2005.

Vad är syftet? Om man tar ett steg tillbaka och frågar sig varför vi måste förhålla oss till den här lagstiftningen, så vet vi att det är för att skydda patientens integritet och personuppgifter, för att patienten ska

veta vilka analyser som kommer att utföras, och att analyserna kan ske i ett land i EU eller utanför EU, och så vidare. Men med det sagt, så ter sig ändå lagstiftningen vara överdriven.

Samtyckebegränsningarna – I Sverige är det inte tillåtet att skriva så kallade "breda samtycken" som är mycket populärt hos sponsorer som utvecklar läkemedel för patientpopulationer med särskilda mutationer eller överuttryck av vissa receptorer. Dels vill man inhämta ett generellt samtycke – ett så kallat pre-screening samtycke – från patienten för att undersöka flera olika frågeställningar på samma gång, och sedan hänvisa patienten till den studie som passar bäst. Vidare vill man även genom studiespecifik patientinformation inhämta patientens samtycke till generell analys av kända och okända biomarkörer. Inom onkologi utvecklas biomarkörforskningen snabbt. Vi vet inte idag vad vi kommer att lista ut imorgon, och att då förkasta möjligheten till framtida analys av redan insamlade prover är befängt. I nuläget i Sverige måste du specificera vilka analyser du planerar att göra, och vill du göra fler måste du gå tillbaka till var patient och inhämta nytt samtycke, efter sedvanlig etikprövning. Det är mycket viktigt att alltid sätta patientens rättigheter och etiska aspekter främst – därför ska patienten själv få välja. Men om en patient vill att alla tänkbara analyser ska göras på dennes blod eller tumörvävnad, varför ska vi då kasta bort den chansen? Dessa analyser är explorativa, och den enskilde patienten kommer inte ha nytta av att analyserna görs. Men patienterna blir informerade om avsaknaden av den egna nyttan med proverna, och många – de flesta av dem – känner ändå att de bidrar till cancerforskningen på ett viktigt sätt. Altruism är mycket vanligt förekommande hos patienter med spridd cancer.

Den här problematiken – administrativt trassel med biobanksavtal samt svårighet att göra framtida analyser, är bara två aspekter utav många som vi skulle kunna ändra på för att göra Sverige ännu lite mer attraktivt för internationella sponsorer.

**Christina Junvik,
Senior Development Advisor,
LINK Medical Research**



Frågor och svar

Välkommen till Frågor och 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.

Fråga 1: Jag undrar om det finns någon särskild regel/guide gällande i vilken format SUSAR line listings skall skickas till prövare (papper/elektronisk/krypterade USB stickor, etc)?

Svar: Vad gäller formatet för säkerhetsinformationen/SUSAR så ska det vara i ett format som gör det möjligt för mottagaren att tillgodogöra sig innehållet på ett bra sätt. Frekvensen ska också anpassas efter den aktuella prövningen, baserat på tidigare kunskap om produktens användning. Ofta är line listings att föredra framför enskilda rapporter om det är prövningar i senare fas, där volymen kan bli stor. Detta beskrivs i LVFS 2011:19 och grundar sig i Kommissionens Detailed Guidance 2011/C 172/01 ("CT-3"). Enligt CT-3, para 7.10 ska både SUSAR line listings och en summary ingå: "The information should be concise and practical. Therefore, whenever practicable the information on SUSARs should be aggregated in a line listing of SUSARs in periods as warranted by the nature of the research project/clinical development project and the volume of SUSARs generated. This line listing should be accompanied by a concise summary of the evolving safety profile of the IMP"

Det finns inte någon regel angående vilken metod som används för att skicka säkerhetsinformation till prövarna. Att tänka på är:

- + I Investigator Site File (ISF) ska det framgå att och när sponsor skickat ut säkerhetsuppdateringar, t.ex. i form av utskrivna brev/listor eller elektronisk data (t ex CD eller webportal) till den aktuella kliniken.
- + Prövaren ansvarar för att ta del av inkommen säkerhetsdata (ICH GCP 4.1.2) och arkivera dem som en del av ISF, i pappersform eller elektroniskt.
- + Det förväntas att prövaren på något sätt kvitterat mottagandet, t.ex. genom datering/signering av följebrev/listor eller genom att det finns en elektronisk signatur/audit trail som visar när ett dokument öppnats. Det måste finnas dokumentation som bekräftar att och när prövaren tagit del av informationen. En webportal har ju här fördelen att automatiskt skapa en sådan signatur, viktigt dock att då säkerställa att uppgifterna finns kvar vid arkivering.

Metoden är alltså upp till er att bestämma, men den måste erbjuda rimlig tillgänglighet/överskådlighet för prövaren och att man uppfyller krav på arkivering av informationen i Investigator Site file (ISF), oavsett om informationen ges i pappersform eller elektroniskt.

Fråga 2: Med bakgrund till nyligen uppdaterade ICH GCP addendum där följande står: "When a copy is used to replace an original document (e.g. source document, CRF), the copy should fulfill the requirement of a certified copy". Vilka dokument faller under detta? Gäller det exempelvis andra dokument som ej är källdata eller CRF dokument ska finnas både hos sponsor och på klinik, ex. delegering log (då original är på kliniken men kopia insamlas av sponsor), läkemedels loggar, cv etc. – behöver dessa vara en CERTIFIERAD KOPIA hos sponsor om originalet arkiveras på klinik?

Svar: När en kopia används som *ersättning* för ett originaldokument, ska kopian uppfylla de krav som gäller för en certifierad kopia i enlighet med texten i ICH GCP 1.63. Det är en generell regel som gäller *oavsett vilken typ av dokument det handlar om, och oavsett medium*. Exempel är dokument som är en del av TMF och scannas in för att lagras elektroniskt, där pappersoriginalen sedan destrueras. Mer information om detta finns i "Reflection paper on expectations for electronic source data and data transcribed to electronic data collection tools in clinical trials" som tagits fram av EMA GCP Inspectors Working Group, och återfinns via följande länk: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2010/08/WC500095754.pdf

Angående de exempel på dokument som nämns i frågan så kvarstår originaldokumentet på kliniken och sponsor samlar endast in en kopia, dvs. kopian ersätter inte originalet.

Karin och Eva

Välkommen att skicka din fråga till någon av oss, som är ansvarig för frågespalten. Vi är också tack-samma för dina synpunkter, i synnerhet om du har någon annan uppfattning än den som ges i svaren. Ansvariga för spalten är Cecilia Roos (cecilia.roos@sanofi.com) och Eva Adås (eva.adas@pfizer.com). De är båda utbildade apotekare som arbetat med kliniska studier sedan tidigt 2000-tal.

Nya redaktörer

Christina Junvik arbetar som Senior Development Advisor på LINK Medical Research, med fokus på tidig utveckling i biotechbolag. Christina har en bakgrund från stora läkemedelsbolag och har de senaste åren arbetat i CRO-verksamhet, främst med onkologistudier.



Lina Svenaeus är diplomerad provningsledare och har arbetat med kliniska provningar sedan 2001, både på CRO och i läkemedelsföretag. Lina har arbetat i branschen som ansökningsspecialist, utbildare, kvalitetsansvarig, projektledare och är nu provningsledare på Bayer.



Ann-Catrin Petersson, Clinical Compliance Manager, Mölnlycke Health Care. Har arbetat med kliniska provningar sedan 1995 till en början inom läkemedel men på senare år med fokus på kliniska utvärderingar och kliniska provningar inom medicinteknik. Är ledamot i styrelsen för Apotekar societetens nybildade sektion för medicinteknik. Är också expert i arbetsgruppen för ISO 14155 dvs GCP standarden för kliniska provningar av medicintekniska produkter.



Enkät för dig som medlem i Sektionen för kliniska studier

Du har som medlem i sektionen Kliniska Studier fått påminnelse om att besvara frågor som rör sektionen och aktiviteterna.

Om du ännu inte har svarat vill vi gärna få in ditt svar, detta för att få insikt om vad våra medlemmar tycker om sektionen och vårt arbete.

OBS! Om du inte fått enkäten, kolla bland skräpposten.

Afterwork Clinical Trial's Day Kliniska studier Sverige

Den 18 maj 2018 på Clinical Trials Day, anordnades en föreläsning med efterföljande mingel av Sektionen för kliniska studier i Lund. Vi var ca 40 personer som samlades för att lyssna på en presentation om "Kliniska studier Sverige", ett samarbete mellan Vetenskapsrådet och Sveriges sex sjukvårdsregioner (noder).

Jenny Skogsberg, projektledare på Enheten för kliniska studier, Vetenskapsrådet, Göteborg, presenterade organisation, visioner och pågående projekt inom ramen för Kliniska studier Sverige.

Organisationen består av Kommittén för kliniska studier och Enheten för kliniska studier (båda Vetenskapsrådet) samt Regionala noder. Projektet finansieras via ett årligt regeringsanslag (50 miljoner) till Vetenskapsrådet för att skapa en stark nationell infrastruktur för kliniska studier. Gemensam webbplats är www.kliniskastudier.se

Mål för samarbetet är att skapa lättillgängliga kommunikationsvägar och processer som underlättar genomförandet av kliniska studier samt öka antalet internationella och nationella kliniska studier som bedrivs i Sverige.

Inom Kliniska studier Sverige pågår ett flertal utvecklingsåtgärder i form av projekt, exempelvis att ta fram en databas för pågående kliniska studier, ta fram kontinuerliga analyser och rapporter om kliniska studier, bygga riksomfattande expertnätverk för kliniska studier, kartlägga utbildningsbehov, ta fram en standardiserad avtalsprocess och utveckla en samlad plattform i Sverige för feasibilityförfrågningar. Viktiga områden för att underlätta och höja kvaliteten inom klinisk forskning och vi ser med intresse fram emot resultatet av projekten.

Gunilla Eckerwall,
klinisk provningsledare,
Hansa Medical AB

Elektronisk etikansökan

Etikprövningsnämnderna meddelar på www.epn.se att man under våren 2018 kommer att ersätta pappersblanketten med elektronisk ansökan i ärendehanteringssystemet Prisma. Prisma är ett system utvecklat av Vetenskapsrådet, Forte och Formas. När detta införts kommer man inte längre ta emot ansökningar i pappersform. Information kommer löpande att publiceras på hemsidan och riktad information kommer även att gå ut längre fram.



Läkemedelsakademin

– aktuella kurser

Påbyggnadskurs i kliniska prövningar:

Kvalitetssäkring

23-24 oktober, Stockholm

Läkemedelskongressen 2017

7-8 november, Stockholm

Grundkurs Medicintekniska produkter ur ett EU-perspektiv

20-21 november, Stockholm

Grundkurs i klinisk läkemedelsprövning

21-23 november

Grundkurs i Pharmacovigilance

5-7 december

Påbyggnadskurs Medicintekniska produkter:

Klinisk utvärdering och Klinisk prövning

6-7 december, Stockholm

E-learning Biobankslagen och provhantering i kliniska prövningar

Helår 2017, webbaserad

Förhandlingsteknik inom kliniska prövningar

5-6 februari 2018, Lund-Skåne

För aktuell information lakemedelsakademin.se

Tävling

Nytt namn för medlemstidningen

Då sektionen i höstas bytte namn från Sektionen för kliniska prövningar till Sektionen för kliniska studier, känner vi att även medlemstidningen behöver nytt namn för att bättre reflektera sektionens namn.

Vi vill därför utlysa en tävling för bästa namnförslag på medlemstidningen. Bidragen kommer att diskuteras och beslut fattas av styrelsen om bästa förslaget. Det vinnande bidraget/förslaget belönas med 2 biobiljetter.

Skicka ditt förslag senast den 1 november till helena.tornberg@apotekarsocieteten.se, märk mailet med "tävling Prövningen".