

Prövningen

Informationsblad från Föreningen för Klinisk Prövning



I detta nummer bl.a.:

- Ordföranden har ordet
- GCP-inspektörernas arbete
- Nya etiklagen
- Frågor och svar
- Patientinformationen
- Kliniska prövningar i Sverige

Oktober
2004



Ordföranden har ordet

Oktober är här och sommaren ligger bakom oss. En del skulle säkert säga att den här sommaren knappast var en sommar. Detta beror på var man befunnit sig och vad man vill ha ut av sin sommarledighet. Har man som första prioritet att kunna bada varje dag, eller är det tillräckligt att det inte regnar hela dagen. För min egen del är jag nöjd om det inte regnar och att temperaturen stiger så mycket så att man kan äta frukost ute någon dag. Där ligger ribban för mig men det är klart att någon eller några dagar med sol som värmer själen är väl inte fel.

Nu efter 1 maj 2004 har vi en annan ribba att rätta oss efter. Det känns som om Läkemiddelsverket är tydligare gentemot forskare/prövare när det gäller hur kvalitetskontroll och –säkring, samt statistiska beräkningar (dvs. inte bara vilket datorbaserat statistikprogram man tänker använda) är beskrivna i protokollet. För att klara dessa krav har det startats forskningscentra/kliniska forskningsenheter på många sjukhus och institutioner i landet, vilket beskrivits tidigare i denna spalt. Dessa forskningscentra/kliniska forskningsenheter tar sig an uppgiften att komplettera det som fattas vid ansökningsförfarandet och det som den enskilde forskaren/prövaren inte har resurser för. De insatser som görs av

dessa forskningscentra hjälper till att höja kvaliteten på de kliniska prövningar som genomförs i Sverige och kan kanske i förlängningen vara en attraktionskraft för nya kliniska prövningar i landet. Se vidare på annan plats i Prövningen om Sveriges attraktionskraft för kliniska prövningar.

I förra numret av Prövningen gjordes ett upprop från det nystartade "Nätverket i Sverige" för att hitta fler som arbetar på kliniska forskningscentra i Sverige. Några har anslutit under våren och deltog i den senaste träffen som genomfördes i Uppsala i maj månad. I nätverket har man börjat titta närmare på en grundutbildning (2 dagar) för att arbeta med klinisk prövning, att ta fram SOP:ar för monitorering av forskar/prövarinitierade kliniska prövningar och att ta fram ett förslag till hur man monitorerar en prövarinitierad klinisk prövning. Syftet med nätverket är inte definitivt uttalat och dokumenterat men man kan kanske spekulera kring vad det skulle kunna ha för nytta. Kan det vara ett medel för påtryckningar på etablissemangen? Kan vi så småningom komma fram till en grundläggande kvalitetsnivå för genomförandet av kliniska prövningar i Sverige. Vi kan ta fram vettiga SOP:ar att arbeta efter i prövarinitierade projekt. Med det menar jag att de är skrivna för att följa regelverket och inte är en övertolkning långt över takåsarna som inte tillför mer än arbetstid, fler dokument och kostnader.

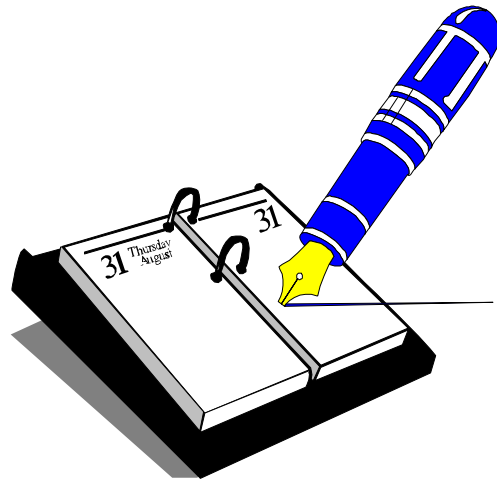


Kan vi monitorera prävarinitierade kliniska prövningar på annat sätt än läkemedelsföretagen gör? Svaret är både ja och nej. Ja, om man kan skriva sina SOP:ar på en nivå så att monitorering och källdataverifiering blir rimlig. Nej, om man med det menar att det är samma regelverk som gäller oberoende av vem som är sponsor för den kliniska prövningen. På Nätverkets möte i maj fördes en givande diskussion med Läkemedelsverkets inspektörer om detta. Monitorering ska ske *före, under och efter* (ICH guidelines 5.18.3) i en klinisk prövning om man ska följa guidelines. Då kanske man t.ex. inte ska skriva i sina SOP:ar att man ska monitorera var fjärde vecka, oberoende av om inga patienter inkluderats sen förra gången. I en prävarinitierad klinisk prövning måste man oftast lägga ribban enligt vad ekonomin tillåter. Jag vill inte riktigt svara på om det blir rätt men kvaliteten på genomförandet har förmodligen ändå höjts jämfört med om man inte har någon monitorering alls.

Kliniska prövningar när omvärlden förändras.

Utmaningar hela tiden

Solveig Wennerholm
Er ordförande



Kalendarium

Årsmöte med temakväll – Första årets erfarenheter av det nya systemet för kliniska prövningar

23 november 2004, Lilla Bommen, Göteborg

Temadag "Kliniska prövningar och medicintekniska produkter"

16 november 2004, Lund

Mer information hittar du på www.swepharm.se



Vad gör GCP-inspektörerna?

Vid ett besök på Läkemedelsverket i slutet av augusti fick styrelsen för Föreningen för Klinisk Prövning möjlighet att träffa GCP-inspektörerna för att få en inblick i deras arbete. Deltog i mötet från LVs sida gjorde Gunnar Danielsson och Katarina Thor. I övrigt fungerar även Bengt Berglund som GCP-inspektör. Samtliga har många års erfarenhet av arbete i läkemedelsindustrin.

Inspektörernas arbetsuppgifter

Inspektörerna inledde med en redogörelse för läkemedelsinspektionens arbetsområden. Där ingår bl.a.: i) inspektioner och annan uppföljning; ii) tillståndsgivning och utfärdande av certifikat; iii) normgivning (internationell via ICH, EU, PIC och OECD samt nationell via föreskrifter LVFS, Svensk läkemedelsstandard m.m); iv) utbildning och information; v) brandkårsärenden (dispenser, ommärkning, ompackning); vi) samt reklamationer och indragningar.

Mer specifikt så är GCP-inspektionens uppgift att se till att:

- rättigheter och välbefinnande för de personer som ingår i kliniska prövningar beaktas
- registrerade och rapporterade data erhålls vetenskapligt korrekt och att det finns godtagbara system och procedurer som garanterar att prövningen utförs och data registreras enligt GCP
- krav och procedurer fullföljs enligt regelverket
- nödvändiga följdriktiga åtgärder vidtas och nödvändig uppföljning initieras; behovet av information och utbildning hos dem som deltar i kliniska prövningar identifieras och kommenteras

Gunnar Danielsson poängterade att risken vid prövningar, och kanske speciellt i samband med inspektioner, är att man stirrar sig blind på att följa alla regler och riktlinjer utan att ta sig tid att tänka efter vad de syftar till. Det man primärt bör ha för ögonen är att patienternas säkerhet och integritet i all lägen tillgodoses.

Dessutom, under en inspektion läggs, förutom den självklara delen om patienternas säkerhet och integritet, vanligtvis fokus på:

- vem som gör vad (hur är arbetsuppgifterna delegerade och har den personalen kompetens och rätt att utföra dessa uppgifter)
- var finns data dokumenterat (det bör finnas ett källdatadokument som beskriver var källdata finns, CRFen kan mycket väl vara källdata)
- hur har kvalitetssäkringen genomförts (monitorering, rapportering, uppföljning etc.).

Rutin- eller riktade inspektioner

De görs två olika typer av inspektioner, dels rutin- (vilket innebär slumpmässigt utvalda prövningar för inspektion), dels riktade (där indikationer på icke-optimalt arbetssätt framkommit). Rapporter om oegentligheter kan komma från såväl myndighet som sponsor eller klinikchef. Inspektioner kan genomföras både av enskilda studier, vilket är vanligast, och av system. Medan FDA framförallt genomför inspektioner efter avslutad studie, satsar LV och många andra europeiska myndigheter på inspektioner under studiens gång. På detta sätt blir inspektionen snarare en form av utbildning än en "sträng" kontroll. Chansen/risken att bli utsatt för en inspektion är inte så stor, på 400-500 anmälda prövningar per år i Sverige



(fördelade på c:a 2000 centra) genomförs 25-35 inspektioner (5 riktade och 20-25 rutin). Resultatet av riktade inspektioner har inneburit t.ex. att vissa data inte kunnat användas, i något fall har tillståndet för studien dragits in.

Inspektionens genomförande

Har det beslutats om inspektion får den utvalda kliniken alltid besked om detta i god tid via telefon, och efterföljande bekräftelse via brev. I möjligaste mån kommer parterna överens om en tid som passar alla. Inspektionen genomförs vanligtvis på två dagar och innehåller både samtal med klinikpersonalen, genomgång av dokument och källdata samt vid behov besök på labb och apotek. Vid behov kommer, inom 30 dagar, en avslutande rapport; därefter förväntas svar och kommentarer inom ytterligare 30 dagar. Om svaren bedöms som acceptabla avskrivs ärendet, annars vidtar ytterligare svarsrundor.

Typ av avvikelser

De kommentarer som inspektörerna kan komma att ha på genomförandet av en prövning delas upp i:

- kritiska avvikelser (patientens integritet och/eller säkerhet hotad)
- större avvikelser (patientens integritet och/eller säkerhet skulle kunna bli hotad, t.ex. att samtycke från enskilda patienter saknas)
- avvikelser (mindre avsteg från regelverket)
- observationer ("tänk på")

Till alla avvikelser som påpekas läggs en hänvisning till en lagparagraf (LVFS etc.). Inspektionen görs mot den version av LVFS som gällde när studien initierades medan biverkningsrapportering kontrolleras enligt gällande lag.

Vad kan bli fel

Till sist så fick vi möjlighet att diskutera ett axplock av de avvikelser som GCP-inspektörerna har hittat vid sina inspektioner. Dessa är mer eller mindre allvarliga avvikelser:

Personal och kompetens

- brister i prövarens erfarenhet av kliniska prövningar, speciellt GCP-kunskap
- ofullständig delegering (vem, med namn, som gör vad måste skrivas ner)

Kontakter med LV och EK

- villkorade godkännanden är inte uppfyllda
- utökning av antalet patienter inte meddelat

Genomförande

- avsteg från protokoll gällande patientinklusion, biverkningsrapportering etc.
- sponsorn godkänner prospektivt avsteg från protokollet
- amendments introducerade i fel tid eller inte signerade

Monitoreringsbesök

- initieringsbesök saknas (OBS bör genomföras på kliniken)
- sekretessförbindelser för monitor och annan personal saknas

Läkemedelshantering

- dispens för att leverera läkemedel direkt till kliniken
- Felaktig förvaring (t.ex. temperaturlogg)

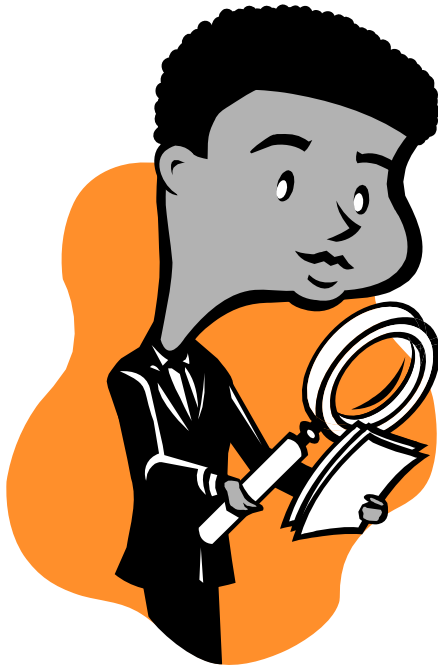


Källdata

- patientsamtycket är ofullständigt
- journalanteckningar är ofullständiga
- flera uppsättningar av "källdata" (definiera alltid i förväg vad som är källdata)

Prövningsdokument

- organisation och innehåll i prövarpärm gör helheten svårbedömd
- slutarkivering är ej bestämd
- essentiella dokument saknas



Det är förstås inte i alla lägen enkelt att avgöra hur allvarlig en avvikelse är, eller vilka påföljder det ska få. Dessa måste sättas in i ett större perspektiv, vilket innebär att ett mönster av avvikelser givetvis får större betydelse än en enskild avvikelse. I sammanhanget kan nämnas att ett tillstånd för en studie endast kan dras in av Enheten för Kliniska Prövningar och Licenser (KP&L) på LV, inte av GCP-inspektörerna själva. GCP-inspektörerna meddelar KP&L om sina fynd, men eventuella beslut tas av KP&L. Vid kritiska fynd meddelas den ansvarige Etiknämnden, som också kan dra tillbaka sitt tillstånd per center eller, vid systemfel, för hela studien. Dessa beslut kan överklagas på vanligt sätt.

Marie Aldén Raboisson





Medicinsk forskning i Sverige riskerar att försvagas

I ett inlägg i SVT 1 Rapport 23/8-04 påstods att den medicinska forskningen riskerar att försvagas i Sverige.

Bakgrunden till detta skulle vara en kraftig minskning av antalet kliniska prövningar i landet.

Frågan man kan ställa sig är om det är viktigast för Sverige att ha ett stort antal kliniska prövningar med många patienter som deltar. Kanske är det kvaliteten snarare än kvantiteten vi bör titta på. Är de kliniskt verksamma läkarna främst intresserade av att leverera patienter till en studie eller vill de kanske hellre delta i en prövning där de har större möjligheter att påverka en viktig vetenskaplig frågeställning.

Vad säger egentligen statistiken och, om det nu utförs färre kliniska prövningar i Sverige, beror det i så fall på faktorer som vi kan påverka?

Klinisk prövningsstatistik

Läkemedelsverket

I statistik från Läkemedelsverket anges antalet (ny-) anmälda prövningar (protokoll och centra). I tabellen på högerkolumnen kan man se förändringen under de senaste sex åren. Den visar på att antalet prövningar har legat stabilt under den gångna tidsperioden, medan det har blivit en liten nedgång i antalet centra. Kan anledningen möjligen vara att ingen större prövning är sjösatt just nu eller har införandet av de nya föreskrifterna för klinisk prövning påverkat antalet? Samtidigt visar högst aktuella siffror att så mycket som en tredjedel av alla prövningsansökningar som finns i den nya europeiska EudraCT-databasen gäller prövningar i Sverige.

År	Antal kliniska prövningar	Antal centra
1998	500	2 200
1999	500	2 300
2000	500	2 400
2001	500	2 100
2002	495	2 150
2003	490	1 950 ca

Läkemedelsindustriföreningen

Läkemedelsindustriföreningens (LIFs) VD Richard Bergström refererade i Dagens Eko den 30/8-04 till resultaten av LIFs årliga enkät till sina medlemsföretag, där bland annat omfattningen av medlemmarnas kliniska prövningsverksamhet utvärderas. Där framgår att den nedåtgående trend för antal kliniska prövningar i Sverige, som setts tidigare år, har stannat av. Under 2003 ökade istället antalet startade studier jämfört med åren innan, framför allt fas I och II-studier. På LIF:s hemsida www.lif.se kan man själv under Branschinformation/Kliniska prövningar/FoU-kostnader se redovisningen av denna omfattande enkät.

Forskningsetikommittén i södra sjukvårdsregionen

Det finns ingen nationell statistik för de gamla forskningsetikommittéerna. Som ett exempel kan nämnas att siffror från forskningsetikommittén i södra sjukvårdsregionen visar en total ökning av antalet ansökningar, med 769 nytillkomna ärenden år 2000 och 1072 under år 2003. Om man ser närmare på kliniska prövningar från läkemedelsindustrin så är siffran 197 för år 2000 och 198 för år



2003. För övriga ansökningar (gäller läkemedelsprövning utan företagssponsring, prövning av t.ex. kirurgi, strålterapi, diagnostik m.m.) är siffran 141 för år 2000 jämfört med 313 för år 2003. En markant ökning av ansökningar inom området blod- och vävnadsbanker, genetiska projekt, epidemiologiska studier och omvårdnad sågs också under dessa år.

Klinikerns och patientens intressen

Hur ser forskaren/läkaren på kliniska prövningar? De flesta har nog uppfattningen att det är de prövningar som har en vetenskaplig frågeställning i frontlinjen man främst vill delta i. Nackdelen med t.ex. de stora multicenterstudierna är att det ofta finns begränsade möjligheter för den enskilde prövaren att påverka vetenskapligt innehåll. Dock inser läkarna att de stora multicenterstudierna måste genomföras för att kunna ge en representativ bild av vård i olika delar i världen.

Hur ser de svenska patienterna på kliniska prövningar? De flesta säger ja till forskning. De uttrycker oftast att de vill bidra till forskningen genom att delta och att de tycker att de får mycket tillbaka även om det innebär fler besök med arbetsamma undersökningar. Helsingforsdeklarationen uttrycker att det är den enskilde patientens intresse, här och nu, som har företräde men de själva uttrycker ofta att de vill bidra även om det endast gäller förbättringar för framtida patienter.

Det nya regelverket kring kliniska prövningar – i Sverige och omvärlden

Man kan fundera kring om implementeringen av det nya Direktivet har haft betydelse för antalet prövningar i Sverige. Några tidningsurklipp tyder på att Sverige, om något, har varit väl rustat för förändringen. I ett inlägg i *Scrip* www.scrippharma.com

från 25 augusti, 2004, "*Smooth implementation for new clinical trial rules in Sweden*", kan man läsa att implementeringen av EU-direktivet har gått smärtfritt i Sverige, tack vare att vi sedan tidigare hade samma ansökningsförfarande både till myndighet och forskningsetikkommitté. Till skillnad från i många andra länder gällde detta även för Fas I-studier. Under tiden från 1 maj, 2004 och tre månader framåt har Sverige, som sagt, en tredjedel av ansökningarna, av totalt 194, i EudraCT-databasen. Läkemedelsverket har under denna tremånadersperiod godkänt 23 av 62 ansökningar med en 30 dagars "deadline".

I en artikel i *BMJ 2004;329 (31 July)* www.bmj.com med rubriken "*New Ethics committee regulations hinder research*" kan man läsa om inkörningsproblem för frustrerade forskare i Storbritannien som efter EU-direktivets implementering har använt 40 timmar för att fylla i en ansökan till etikkommitté på 68 sidor, som sedan kräver åtta signaturer för att bli godkänd. Vad betyder detta? Kanske är det så att vi i Sverige ska höja blicken och konstatera att vi är långt framme i vår process. Är vi kanske framtidslandet för att starta kliniska prövningar?

Framtiden

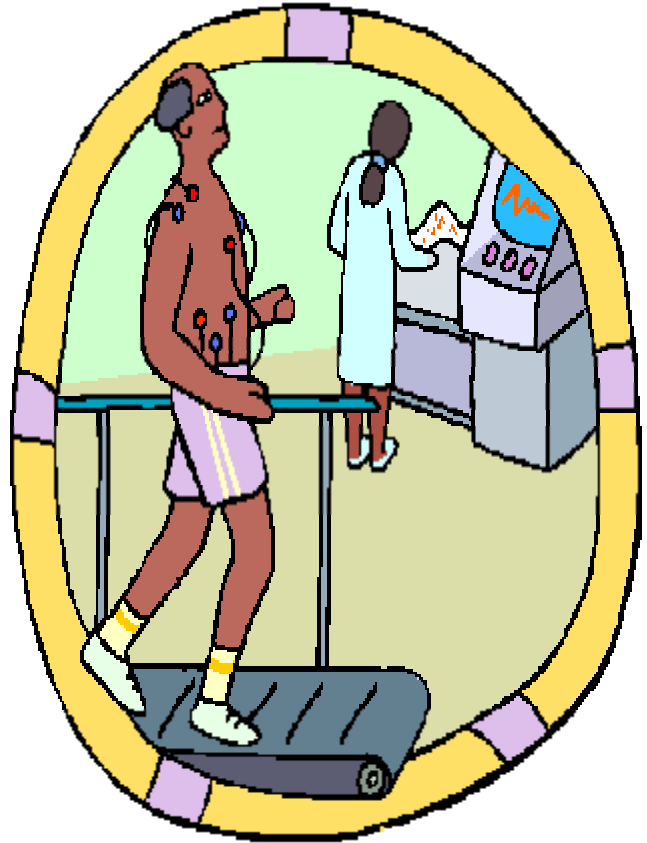
Efter redovisning av ovanstående får var och en själv fundera över var vi egentligen står. Är den medicinska forskningen i Sverige på väg att försvinna? Kanske är det tvärtom så att Sverige nu och framöver kommer att vara ett attraktivt land att genomföra kliniska prövningar i. Vi ser dock en del förändringar som är svårare att påverka.



Inom sjukvården har det skett en åtstramning som kräver större arbetsinsats innan en prövning kan genomföras. En åtstramning som beror både på sjukvårdens organisation och ekonomi men även på den ökade medvetenheten om att genomföra kliniska prövningar med mer eftertanke och högre kvalitet. Det är också ett faktum att Sverige har ett mindre antal obehandlade patienter att tillgå i prövningar och ett relativt högt kostnadsläge, jämfört med, i första hand, de nya medlemmarna i europeiska unionen.

Utifrån de förutsättningar vi har så kommer det förhoppningsvis även i framtiden att genomföras vetenskapligt intressanta kliniska prövningar i Sverige.

Föreningen för klinisk prövning
Solveig Wennerholm
Ordförande



Bubblaren

Man kan inte varaktigt hjälpa människor genom att utföra det som de borde göra själva.

Abraham Lincoln



Nya etiklagstiftningen och kliniska läkemedelsprövningar

Den 26 maj i år hölls en temadag på Läkarsällskapet om den nya etiklagstiftningen som gäller från och med 1 januari 2004. Olika aspekter på implementeringen av lagen togs upp av föreläsare som representerade etikprövningsnämnderna, Läkemedelsverket, sjukvården och läkemedelsindustrin. Temadagen lockade ett hundratal deltagare varav de flesta kom från industrin.

Peter Höglund gav en bakgrund till den nya etiklagstiftningen som är en del i den europeiska harmoniseringen som regleras i det nya EU-direktivet som infördes 1 maj 2004 i Sverige. Etiklagstiftningen berör all klinisk forskning inte bara läkemedelsprövningar. Syftet med den nya lagen är framförallt att stärka skyddet för den enskilde försökspersonen/patienten och särskilt utsatta grupper, samt att värna om människors integritet.

Etikprövningsnämndernas arbete

Ordförande Brita Swan och vetenskaplig sekreterare Lars Bergholz redogjorde för arbetet vid den regionala etikprövningsnämnden i Linköping. Nämnden består av två avdelningar, en för medicinsk forskning och en för övrig forskning. Avdelningarna leds av var sin ordförande som är domstolsjurist. En ansökan behandlas först när avgiften är betald och blanketten är komplett ifylld. Handläggningstiden är maximalt 60 dagar, vilket måste hållas även under semestertid. Nämnden visade förståelse för svårigheter

och vissa oklarheter gällande anpassningen till de nya bestämmelserna. Inget utbyte eller samordning mellan de olika nämnderna framkom.

Samordning Läkemedelsverket och regional etikprövningsnämnd

Birgitta Pettersson från Läkemedelsverket redogjorde för nyheter med ansökningsförfarandet och biverkningsrapportering i enlighet med det nya EU-direktivet. Det är sponsor som ansöker till Läkemedelsverket och ansvarar för att dokumentationen till myndigheten och etikprövningsnämnden är den samma. Avsikten är att hålla den primära handläggningstiden på 30 dagar men vid ev. komplettering är den totala tidsramen 60 dagar utan "klockstopp". Informationsutbytet mellan Läkemedelsverket och etikprövningsnämnderna måste utvecklas. Detta gäller särskilt vid villkorade beslut, avslag, tillägg av prövningscentra och rapporterade säkerhets- eller kvalitetsproblem.

Prövarens perspektiv

Vad innebär den nya etiklagstiftningen för den kliniske forskaren idag? En akademisk forskare som initierar en studie har sponsorns roll och fulla ansvar med bl. a. skyldighet att rapportera biverkningar samt ansvara för kvalitetskontroll och kvalitetssäkring. Kraven på den enskilde forskaren ökar och därmed ökar behovet av resurser för att tillgodose de skyldigheter som åläggs. Konsekvenserna för den akademiska forskningen återstår att se.



Läkemedelsindustrins perspektiv

Från Läkemedelsindustriföreningens (LIF) sida framfördes både farhågor och förhoppningar med den nya etiklagstiftningen. De råder en hel del oklarheter gällande implementeringen av lagen. LIF hoppas på ökad dialog med etikprövningsnämnderna och en effektiv administrativ procedur för att stärka vår internationella konkurrenskraft.

Diskussion

Temadagen avslutades med en paneldiskussion som var livlig och med många frågor som framförallt berörde handläggningen vid de regionala etikprövningsnämnderna. Kommer rutinerna i de olika nämnderna att samordnas? Kommer en samverkan mellan etikprövningsnämnderna och Läkemedelsverket att etableras? Blir det olika handläggningstider för nämnderna och myndigheten? I utvärderingen framkom att det hade varit önskvärt om flera regionala etikprövningsnämnder hade varit representerade eftersom rutinerna synes olika för de olika nämnderna.

Angelica Lindén Hirschberg, Karolinska Universitetssjukhuset



Patientinformationen och det informerade samtycket

En av hörnstenarna i Helsingforsdeklarationen, ursprungligen från 1964, är patientens /försökspersonens rätt till autonomi, integritet och informerat samtycke vid deltagande i klinisk forskning. Det är väl känt att försökspersonernas rättigheter innan dess i många fall helt åsidosattes. De flesta har säkert hört talas om t.ex. de medicinska experiment som utfördes på fångar i Nazityskland utan deras medgivande.

Helsingforsdeklarationen har numera uppdaterats i flera omgångar; dessutom finns nationella riktlinjer som beskriver hur en försöksperson ska hanteras i en studiesituation. Vi vet att både muntlig och skriftlig information ska ges. Dessutom måste patienten skriftligen ge sitt tillstånd till deltagande i en studie och i de fall denne inte är kapabel att ta in och hantera informationen får en förmyndare träda in för att ge samtycke. En tydlig ambition att göra försökspersonen delaktig finns, men hur fungerar det i praktiken?

Vad innebär autonomi

Patientens autonomi är ett av honnörsorden inom sjukvården och inte minst det informerade samtycket bygger på att ge tillräckligt med information för att patienten ska kunna fatta ett självständigt beslut. Processen är dock inte fullt så självklar som det kan verka. T.ex. är inte alla försökspersoner intresserade av att ta en aktiv del i beslutet. En del patienter är mest måna om att göra det som är "rätt", dvs. det som forskningssköterskan blir nöjd med.



Många önskar också att läkaren guidar dem i deras beslut; ofta är det så att ju äldre patienten är, desto mer förväntar han/hon sig en styrd beslutsprocess. I en ren behandlingssituation spelar det också roll vilken typ av beslut som ska fattas, t.ex., vilket kanske inte är så konstigt, lämnar patienten gladeligen över mer tekniska beslut (om medicinering och operation) till läkaren, medan beslut i vardagliga situationer väcker större engagemang. Personalens medvetenhet om etikfrågor spelar då en viktig roll för att stödja patientens självbestämmande.

Vad förstår patienten

Om vi förutsätter att patienten ser ett värde i att fatta ett eget beslut, är han/hon då hjälpt till ett informerat beslut av den information som ges? Flera forskare har undersökt kopplingarna mellan given information och patientens verkliga förståelse av informationen. Resultaten pekar på frågeställningar som manar till eftertanke, uppenbarligen kan man inte vara nog tydlig. Bland annat framkommer att många patienter visserligen kommer ihåg att de fått information om ett förfarande men att de trots detta inte är fullt medvetna om att de faktiskt deltar i en studie. Det är heller inte säkert att alternativet till att delta är klart för den tillfrågade, det är inte ovanligt att förfrågan om att delta i en studie i själva verket uppfattas som en uppmaning. Det övergripande problemet är dock det faktum att det för en lekman är svårt att förstå på vilket sätt en klinisk prövningssituation skiljer sig från en normal behandlingssituation. Många av de begrepp som är centrala för en opartisk bedömning i en klinisk studie, såsom randomisering och blindning, är abstrakta för en lekman. Även om det klart och tydligt beskrivs att en studie är randomiserad svarar 30-40% att läkaren stod bakom valet av

medicin till respektive patient och att medicinen därmed var utvald för största möjliga nytta för just dem. Skillnaden mellan omedelbar individuell, kontra framtida, nytta är också oklar.

Vad kan orsakerna vara till dessa missförstånd? Den viktigaste faktorn är kanske patientens psykologiska behov av förtröstan. Informationen tolkas därmed mer känslomässigt än rationellt. Samtidigt kan läkaren ha ett behov av att framstå som en hjälpare i nöden och påverkar därmed patientens upplevelse av studien och dess eventuella goda effekter.

Det är förstås allvarligt om patienten genom dessa missförstånd av studiens design och syfte bygger upp en negativ attityd till medicinsk forskning.

Vilken roll spelar språk och struktur

Spelar det då roll för förståelsen hur patientinformationen är skriven? I en dansk studie undersökte man hur språk och generell uppbyggnad av patientinformationen påverkar patientens förståelse av det skrivna och inställning till studien. Vid två studietillfällen användes olika versioner av en patientinformation där den ena skrivits med mer omtanke om språknivå (lekman- till skillnad från mer specialiserat språk) och struktur, såsom tydliga uppdelningar med underrubriker och korta meningar. Däremot gjordes ingen skillnad i faktainnehåll. Det visade sig att de patienter som fått en mer omsorgsfullt skriven patientinformation generellt uppfattade studien som viktigare. Dessutom ökade deras känsla av att ha förstått studieinformationen. I viss mån spelade också patientens utbildningsnivå roll för resultaten.

När man skriver en patientinformation måste det faktum att patienterna har olika kunskap och intressen, känslor och motiv tas med i



bilden. Struktur och språk bör därför anpassas till mottagaren. Ansvaret för skriften ligger alltid hos avsändaren men bedömningen är mottagarens rätt.

Informerat samtycke i ett internationellt perspektiv

Att genomföra en "felfri" patient-informationsprocedur är uppenbarligen inte en lätt uppgift. Texter tolkas alltid utifrån mottagarens värderingar och bakgrund. Hur ser det då ut när man konfronteras med vitt skilda kulturer?

En intressant artikel i JAMWA visar på svårigheterna att tala om informerat samtycke i standardtermer. En studie utförd i Vietnam pekar på fundamentala skillnader. Eftersom läkaren där förväntas veta bäst i alla lägen, lämnar patienten över alla beslut till denne. Därför hävdas inom vietnamesisk sjukvård att det är nödvändigt att undanhålla patienten all information som antyder tvekan hos läkaren. En studie i Nigeria visar på ett annat problem. I den kulturen kan en kvinna omöjligen delta i en studie utan att ha fått tillstånd av sin man. Det betyder i praktiken att det inte är den deltagande försökspersonen som skriver under samtycket utan dennes partner. Problemen är uppenbara: att undanhålla information från patienten resulterar i att denne omöjligen kan ge ett informerat samtycke, eftersom alla omständigheter inte är presenterade. Att maken enligt kulturella koder måste ge sitt samtycke förhindrar att vanlig patientsekretess kan upprätthållas. Hur ska detta hanteras? Respekten för varje människa bör vara avgörande, oavsett kultur och omständigheter. Samtidigt kan inte nationella seder och bruk förbigås, det

skulle kunna ske på bekostnad av att alls kunna genomföra forskning i vissa länder.

En universell standard för forskning på människa och informerat samtycke som både förstås och praktiskt kan genomföras i alla delar av världen är ännu inte riktigt här.

Referenser:

Leino-Kilpi H, et al. Perceptions of autonomy, privacy and informed consent in the care of elderly people in five European countries. *Nursing Ethics* 2003;10(1):58-66

Suhonen R, et al. Patients' autonomy in surgical care: a comparison of nurses' perceptions in five European countries *International Nursing Review* 2003;50(2):85-94

Bjørn E, Rossel P, Holm S. Can the written information to research subject be improved? – an empirical study. *J Medical Ethics* 1999; 25:263-67

Gammelgaard A. "Det informerede samtykke i forbindelse med klinisk forsøg – resultater fra empiriske undersøgelser. Presentationsmateriale.

Macklin R. Informed Consent for Research: International Perspectives. *JAMWA* 2000;55(5):290-93

Marie Aldén Raboisson





Frågor och Svar...

Välkommen till **Frågor och Svar** spalten där vi tar upp aktuella frågor som rör det kliniska prövningsarbetet. Frågor från läsekretsen diskuteras och svaren stäms av i styrelsen, där såväl Läkemedelsverket, som etikprövningsnämnderna, läkemedelsindustrin, sjukvården och apoteken är representerade. Välkommen att skicka dina frågor till **Helena Lomberg**, som är medlem av styrelsen och ansvarig för frågespalten, under adress

helena.lomberg@nmct.com

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

Fråga 1: I senaste numret ställdes frågan om CRF skulle skickas in till etikprövningsnämnderna. Som följdfråga undrar jag hur validerade frågeformulär och andra datainsamlade formulär skall hanteras vid ansökan till etikprövningsnämnderna?

Svar 1: Samtliga frågeformulär; även de som är validerade, skall skickas med ansökan till etikprövningsnämnden. Under punkt 8 i ansökningsblanketten finns en förteckning över dokument som i tillämpliga fall skall bifogas ansökan, bl.a. anges att enkäter/ frågeformulär skall bifogas ansökningsblankett för

detaljerad information. Se <http://www.forskningsetikprovning.se>

Fråga 2: I LVFS 2003:6 3 kap under allmänna råd till 1§ anges kompetenskrav på provare. Förutom krav på att provaren skall vara leg. läkare eller tandläkare, ha specialistkompetens eller motsvarande, anges bl.a. också krav på dokumenterad erfarenhet av medverkan i kliniska läkemedelsprövningar samt kunskap om principerna för GCP. Vad innebär dokumenterad kunskap om principerna i GCP? Krävs formell utbildning i form av en kurs? Kan man anse att en provare uppfyller GCP-kraven om han/hon medverkat i ett antal kliniska prövningar? Vem bedömer provarkompetens och hur kontrolleras detta?

Svar 2: Sponsorn har ett ansvar att se till att ansvarig provare på varje center har den kompetens som erfordras. Klinikchef intygar lämplighet.

En ansvarig provare bör ha varit medprovare i tidigare studier.

Vi har diskuterat GCP-kraven och kraven på formell kurs med en av inspektörerna på LV. Efter denna diskussion blir vårt råd att man får göra en bedömning från fall till fall. Är det en provare med begränsad erfarenhet av kliniska prövningar är det önskvärt att denne fördjupar sina kunskaper genom en GCP-kurs. En kort genomgång av GCP på ett provarmöte kan inte anses tillfyllest. Är det en provare med mångårig erfarenhet av kliniska prövningar är det rimligt att anta att denne skaffat sig god kunskap om GCP som medför att kravet är uppfyllt, även



om prövaren ifråga inte gått någon formell GCP-kurs. I speciella situationer kan även en prövare utan adekvat kunskap om GCP vara prövare, men då bör ett dokumenterat system finnas, där sponsor och koordinerande prövare finns tillgängliga för handledning och stöd. Detta förfarande bör beskrivas i ansökan.

Som anges ovan skall kompetens och erfarenhet finnas dokumenterad. Vi uppmanar därför att man som sponsor ser till att CV-mallen ger utrymme för att skriva in erfarenhet av kliniska prövningar samt GCP-kurser. På LVs hemsida www.mpa.se under GCP-kliniska prövningar, FAQ-GCP har LV angett sin rekommendation avseende CVs innehåll.

Fråga 3: I den nya ansökan till etikprövningsnämnderna efterfrågas endast CV för forskare med huvudansvaret för projektet. Tidigare har vi alltid skickat in CV för alla ansvariga prövare. Behövs inte CV för dessa prövare längre?

Svar 3: Som angavs under förra frågan skall erfarenhet/kompetens dokumenteras, därför skall förstas CV samlas in för alla prövare. Även om etikprövningsnämnden inte längre begär in CV för alla ansvariga prövare gäller att uppdaterade CV ska finnas på plats, i såväl prövarpärm som i sponsorpärm, vid studiestart. LVs inspektörer kontrollerar detta vid sina inspektioner. Glöm inte CV för övrig personal som utför arbetsuppgifter av betydelse för studien.

Fråga 4: Om man får avslag från LV på en inskickad ansökan av administrativa skäl, dvs. ej på grund av protokolldesign eller studieupplägg, kan man då skicka in en ny ansökan med exakt samma protokoll? Naturligtvis förutsätts att alla

avslagspåpekanden är åtgärdade? Skall man använda samma EudraCT-nummer eller skall man begära ett nytt EudraCT-nummer? Om man begär ett nytt EudraCT-nummer och andra länder tidigare godkänt den första ansökan kommer det ju att finnas en studie med två olika nummer i EudraCT-databasen.

Svar 4: Ja, man kan skicka in en ny ansökan med samma protokoll men för att detta skall betraktas som en ny ansökan måste man begära ett nytt EudraCT-nummer. EudraCT-databasen kommer att "varna" om att det redan finns en ansökan med det aktuella protokollnumret, men det är endast för att göra den ansökande uppmärksam på detta. Det går fortfarande att få ut ett nytt nummer trots att systemet läser av att protokollet tidigare varit inskickat. För att undvika alla missförstånd hos myndigheten vill vi råda till att man refererar till tidigare ansökan och dess EudraCT-nummer. I följebrevet redogör man lämpligen för vilka åtgärder som vidtagits med anledning av tidigare avslag. Vi kan hålla med om att det kan tyckas ologiskt att samma protokoll kommer att ha olika EudraCT-nummer i databasen men enligt information från LV gäller dessa rutiner i dagsläget.

Helena Lomberg
För Styrelsen för Klinisk Prövning



Ny redaktör

Vi har i tidigare nummer annonserat efter förstärkning till vår redaktion och till vår glädje så var Katharina Erixon intresserad av att arbeta med oss. Katharina arbetar på Schering Nordiska AB som Klinisk prövningsledare och vi räknar med att hon är varm i kläderna till vårt nästa nummer.
Välkommen Katharina!

Redaktionen



Redaktionenens hörna

Deadline för bidrag till fjärde numret under 2004 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
katharina.erixon@schering.de

Ansvarig utgivare: Andreas Furängen

Skribenter detta informationsblad:
Angelica Lindén Hirschberg, Helena Lomberg, Solveig Wennerholm och Marie Aldén Raboissou.

Bilder: sidan 1 Microsoft 2, 5, 8, 10, 15
Master Clip