

Prövningen

Informationsblad från Apotekarsocieteten sektion för kliniska studier december 2024

När vi tänder de första adventsljusen och blickar mot julen är det också tid för reflektion. Året som gått har varit fullt av spännande utvecklingar inom ämnet kliniska studier och då även för vår sektion Kliniska Studier.

Den svenska statens arbete med att stärka Sveriges position som en attraktiv plats för kliniska prövningar och de viktiga förslag för att förbättra Sveriges konkurrenskraft var något som det spanades om i vår sektionens allra första livepodd på Wallingatan på temat Framtidspaning. Decentralised Clinical Trials, DCT har fortsatt att växa, där tekniska lösningar och processer möjliggör flexibilitet för patienter att utföra aktiviteter utanför den traditionella sjukhuskliniken. Ett område som vi spred kunskap om genom spännande presentationer och en paneldebatt där både fördelar och utmaningar med decentraliserade metoder lyftes fram. Samtidigt har vi brottats med att förstå och optimera användandet av CTIS, som efter en något skakig start nu börjar hitta sin roll som central plattform för ansökningsprocesser vilket var ytterligare ett ämne vi belyste under året som varit. Sist men inte minst vill jag även lyfta att vi även hunnit med att uppdatera våra välanvända generiska mallar. Så har ni inte hittat dem än så kommer här en julklapp med en [direktlänk](#).

Så när vi nu blickar framåt mot 2025 ser vi att framtiden lovar mer spännande ämnen. Diskussionerna kring AI och dess potential i prövningar, från patientrekrytering till dataanalys, har varit heta. Och med uppdateringarna av ICH E6 GCP känns det som att vi står inför en modernisering av både tankesätt och praxis inom kliniska studier. Detta är några ämnen som jag ser fram emot att utforska med resten av styrelsen under våra planeringsdagar som vi traditionellt har i början av året. Som alltid välkomnar vi alla våra medlemmars förslag på aktiviteter och deltagande i planering av dessa. Se kontakt på sektionens [hemsida](#).

Så medans jag så smått börjar pynta, slå in julklappar och värmer på glöggen så förbereder jag även för vårt sista styrelsemöte för året. Mitt första år som ordförande för denna fantastiska sektionensstyrelse och det är med stolthet och tacksamhet jag ser tillbaka på det vi tillsammans genomfört. Jag vill tacka er alla medlemmar och sektionensstyrelsen för detta år, för alla trevliga stunder och all lärdom! Jag hoppas att du som medlem upplever att vi levererat utifrån förväntan i år, och vill önska en riktigt god jul och ett gott nytt år!

Varma hälsningar från sektionensstyrelsen genom Anna Christiansson, ordförande sektionen Kliniska Studier.



 Apotekarsocieteten

Box 1136, 111 81 Stockholm. Tel 08-723 50 00.
www.apotekarsocieteten.se

Bidrag till nästa nummer senast den 26 mars 2025.

Ansvarig utgivare: Teresa Matérn

Layout: Susanne Henriksson

Sektionen för kliniska studier

Sektionen för kliniska studier har cirka 1.000 medlemmar och är därmed den största sektionen inom Apotekar-societeten.

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 Läkemedelsakademin 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 Läkemedelsakademin eller Apotekar-societeten/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 Apotekar-societeten's nyhetsbrev och nyhetsbrev från Läkemedelsvärlden.se. Du får också rabatt på böcker utgivna av Apotekar-societeten. Mer information finns på www.apotekar-societeten.se

Innehåll

Decentraliserade studier (DCT) och satellitsite	3
Nytt från LIF	4
Nytt från Etikprövningsmyndigheten	4
Nytt från Biobank Sverige	5
Nytt från Läkemedelsverket	5
Q&A om CTIS och EU-CTR: Frågestund med experter och sakkunniga	6
Anteckningar från Q&A om CTIS med experter och sakkunniga 23e oktober 2024	6
Kalendarium	12
Notis	12
Kloka Ugglan	12
Journalgrodor	12

Redaktionen

Suzanne Kilany, suzanne.kilany@hotmail.com
Karin Johansson, karin.ie.johansson@mhmail.se
Ann-Catrin Petersson Olmås,
ann-catrin.petersson.olmas@vgregion.se
Eva Adås (frågor och svar), eadas@its.jnj.com
Victoria Niklasson (frågor och svar), Victoria.niklasson@hotmail.com
Sitaf Jumaa (frågor och svar), SJumaa@ITS.JNJ.com

Sektionens styrelse 2024

Anna Christiansson, ordförande, AstraZeneca, Göteborg
Victoria Niklasson, Johnson & Johnson
Suzanne Kilany, Kilany Clinical Trial AB, Trelleborg
Tina Wolmeryd, inat Clinical Trials Billdal
Mari Westin, Region Kronoberg
Erik Rein-Hedin, CTC Clinical Trial Consultants, Uppsala
Helena Risinggård, PharmaRelations
Kajsa Holmquist, Bayer
Karin Johansson, PPD
Hedda Magnusson, LINK Medical Research
Anna Westin, Läkemedelsverket
Samira Blombäck, Läkemedelsakademin, Stockholm (*adj*)



Decentraliserade studier (DCT) och satellitsite

Den 26 september arrangerade sektionen Kliniska studier en after work på temat decentraliserade studier (DCT) och satellitsite.

Kvällen inleddes med en presentation av **Stina Löfling** och **Inger Ekman** från Läkemedelsverket, där de delade sina perspektiv och erfarenheter av DCT och satellitsites. **Mats Thoring**, som representerade Lif, berättade om det nya kunskapsdokument om DCT <https://www.ucr.uu.se/sv/component/edocman/dokument-decentraliserade-processeri-kliniska-proevningar-dct?Itemid=0> som tagits fram genom ett samarbete mellan Uppsala Clini-

cal Research Center, Region Stockholm och Lif. **Marja-Liisa Lammi Tavelin** från Kliniska Studier Sverige presenterade den undersökning de gjort för att studera genomförbarheten av kliniska studier med satellitsites <https://kliniskastudier.se/forskningsstod-och-radgivning/mallar-och-stod-dokument/satellites-decentraliserade-studier>.

Efter presentationerna följde en diskussion med frågor och reflektioner. 65 personer var anmälda att delta på plats i biblioteket eller via Zoom.

Erik Rein-Hedin

En ny vägledning ska stärka samarbetet och Sveriges konkurrenskraft inom kliniska prövningar

För att förbättra samarbetet kring kliniska läkemedelsprövningar inom onkologi och hematologi på universitetssjukhusen har en [ny vägledning](#) tagits fram. Syftet är att stärka Sveriges position som en ledande life science-nation och attrahera fler företagsinitierade prövningar.

Vägledningen har utvecklats i samarbete mellan Lif – de forskande läkemedelsföretagen, ASCRO (den svenska branschorganisationen för CRO-företag) och NASTRO (Nätverket för universitetssjukhusens onkologiska prövningsenheter). Den innehåller praktiska riktlinjer för hur vårdgivare, läkemedelsföretag och andra prövningsaktörer ska arbeta tillsammans för att skapa bättre förutsättningar för kliniska prövningar.

– För att Sverige ska kunna behålla och stärka sin konkurrenskraft inom life science krävs att företagsinitierade prövningar kan genomföras smidigt. Vägledningen är en viktig del i det arbetet, säger Frida Lundmark, sakkunnig på Lif.

Vägledningen identifierar nyckelfaktorer för framgångsrika prövningar och syftar till att öka förståelsen för de villkor som berörda parter, från

vårdpersonal till underleverantörer, arbetar under. Den ska även bidra till att stärka samarbetsklimatet och skapa tydligare ramar för hur prövningar genomförs, med målet att vända den nedåtgående trenden för antalet företagsinitierade läkemedelsprövningar i Sverige.

Konkreta exempel och principer för vägledningens tillämpning finns sammanställda i tillhörande bilagor som ger ytterligare stöd för enhetliga och effektiva arbetssätt.



Nytt från Etikprövningsmyndigheten



Stärk regelverket för beslutsoförmögna i hälso- och sjukvården och forskningen

Etikprövningsmyndigheten har i flera sammanhang agerat för att förmå lagstiftaren att vidta nödvändiga åtgärder för att livsviktig medicinsk forskning ska kunna utföras med deltagande av svenska forskningspersoner. Tillsammans med andra myndigheter och organisationer uppmanar Etikprövningsmyndigheten nu regeringen att skyndsamt införa ett rättsligt ramverk som stärker skyddet för beslutsoförmögna patienter och som möjliggör viktig klinisk forskning. Patienter med nedsatt beslutsförmåga tillhör de allra mest utsatta grupperna i hälso- och sjukvården. I Sverige saknas idag en tillfredsställande reglering för hur vår-

den ska hantera vuxna patienter som är oförmögna att fatta beslut kring sin egen vård. Det finns även brister i regelverket om dessa personers medverkan i klinisk forskning som skyndsamt bör justeras.

Läs mer på: <https://etikprovningmyndigheten.se/nyheter/stark-skyddet-for-beslutsoformogna/>

Viktigt att informera Regionalt biobankscentrum i samband med överföring av prövning till CTR

Enligt EU-förordningen om kliniska läkemedelsprövningar (EU 536/2014), CTR, ska alla kliniska prövningar av läkemedel som förväntas fortsätta efter den 30 januari 2025 ha överförts till den europeiska databasen CTIS och CTR innan detta datum. I samband med detta är det också viktigt att informera regionala biobankscentrum (RBC) om uppdateringen av ansvarig organisation för biobanksavtal som gäller prövningar som har överförts till CTR.

Hur påverkar överföringen redan upprättade biobanksavtal?

Om tidigare forskningshuvudman är samma organisation som sponsor vid överföring av prövningen till CTR (som vid prövarinitierade prövningar), då behöver inte det befintliga biobanksavtalet uppdateras alls.

Om däremot tidigare forskningshuvudman är en annan organisation än sponsor vid överföringen till CTR (som vid företagsinitierade prövningar eller när sponsor är ett utländskt universitet/sjukhus), då behöver biobanksavtalet uppdateras och sponsorn ska anges som ansvarig organisation.

Observera att denna uppdatering endast innebär att den ansvariga organisationen i biobanksavtalet uppdateras. Allt annat i befintligt biobanksavtal fortsätter att gälla som tidigare.

Biobank Sverige har tagit fram en ny förenklad rutin för minskad administration och som används under en begränsad tidsperiod.

Sista dag för att meddela regionalt biobankscentrum om att ansvarig organisation i biobanksavtal behöver ändras är **30 juni 2025**.

Mer information om tillvägagångssätt finns på Biobank Sveriges webbplats:

Svenska: [Kliniska prövningar av humanläkemedel \(CTR\) - Biobank Sverige - Biobank Sverige](#), under rubriken "Överföring av prövning till CTR "transitional trials" och efterföljande uppdatering av biobanksavtal"

Engelska: [Clinical trials on medicinal products for human use according to Clinical Trials Regulation \(CTR\) - Biobank Sverige - Biobank Sverige](#), under the title "Transfer of trial to CTR "transitional trials" and subsequent update of biobank agreement".

Nytt från Läkemedelsverket



Nytt från LV inom Läkemedelsprövningar

ICH GCP E6 (R3) (Principerna och Annex 1) planeras att finaliseras under slutet av 2024 och läggs då ut på ICHs hemsida. Håll utkik!

Efter detta ska EU kommissionen godkänna för EUs räkning, och då blir den nya versionen gällande i EU. Datumet för detta är ännu inte känt, men förväntas vara i början av sommaren 2025.

Samtidigt finns nu ett första utkast av Annex 2 ute för kommentarer på ICHs hemsida, se: [ICH E6\(R3\) Annex 2 Step2 DraftGuideline 2024 1024 o.pdf](#)

Implementeringen av Principerna och Annex 1 sker alltså först, oberoende av Annex 2. Enligt information på ICH's hemsida förväntas Annex 2 finaliseras i juni 2025

Under 2025 kommer ICH och EMA erbjuda utbild-

ningar och presentationer kopplade till ICH GCP E6 (R3). Som ett första led i detta håller ACT EU den 19-20 februari en multi- stakeholder workshop, vilken sänds live, se anmälan (senast 10 dec 2024): [ACT EU workshop on ICH E6 R3 \(principles and Annex 1\) | European Medicines Agency \(EMA\)](#)

Helsingforsdeklarationen har också reviderats och finns i ny version daterad 22 oktober 2024, se: [WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Participants – WMA – The World Medical Association](#)

LVs nyhetsbrev planeras att skickas ut den 4 december.

Q&A om CTIS och EU-CTR: Frågestund med experter och sakkunniga

Den 23 oktober samlades vi virtuellt för en spännande och lärorik Q&A-session om CTIS och EU-CTR. I en tid av ständig förändring inom EU-CTR och CTIS är behovet av vägledning stort, och det var precis vad denna session gav – en unik möjlighet att ställa frågor, få svar från experter och sakkunniga och fördjupa förståelsen för kliniska prövningar i Europa.

Med en panel bestående av *Stina Löfving* från

Läkemedelsverket, *Hanna Schierbeck* och *Jenny Björkström* från Biobank Sverige, *Marja-Liisa Lammi Tavelin* från Akademin och *Jenny Moëll* från AstraZeneca, bjöds deltagarna på insikter och perspektiv från flera håll. Kika gärna på sammanställning av frågor och svar från aktiviteten som ni finner i detta nummer av prövningen. Här har även *Tina Majonen* från Etikprövningsmyndigheten svarat på frågor i efterhand.

Anteckningar från Q&A om CTIS med experter och sakkunniga 23e oktober 2024

S1_Comppliance on the collection, use and storage of biological samples.

Vad innebär "ett prov" i frågan om antal prov. Ett provtagningstillfälle? Ett provrör? Ett stickstillfälle? Vad innebär "oväntade fynd"?

Svar från Hanna Schierbeck och Jenny Björkström, Biobank Sverige

För nytagna prov ska antal provrör som tas från patienten anges. Endast studiespecifika prov ska anges, ej prov som tas för klinisk rutin. Viktigast är dock att sökanden beskriver tydligt vad som avses. Det måste också vara konsekvent beskrivet i Följsamhet med regler för hantering av biologiska prov, biobanksansökan och försökpersonsinformation.

Man ska redogöra för beredskap för hantering av oväntade fynd som kan upptäckas vid analys av biologiska prov, exempelvis hur man hanterar upptäckt av en annan sjukdom i samband med analys. Beredskapen skulle t. ex. kunna utgöras av tillgång till viss personal, kompetens eller eventuell utrustning.

P1_Compensation investigators, funding, and other arrangements.

Hur ska betalning till provare och provningsställe redovisas? På detaljnivå (betalning per utförd uppgift/patientbesök?) eller övergripande i löpande text?

Svar från Tina Majonen, EPM

Frågor som rör finansieringen av en studie, eventuella ekonomiska överenskommelser med bidragsgivare eller andra finansörer samt sponsors, ansvarig provares och andra medverkande aktörers eventuella egna ekonomiska intressen med

anknytning till den planerade forskningen har betydelse för den forskningsetiska granskningen.

När det gäller frågan om provares lämplighet ska alla omständigheter som kan misstänkas påverka opartiskheten hos proverna redovisas, exempelvis ekonomiska intressen (min kursivering) och institutionell tillhörighet (se Bilaga I till CTR, punkten M. 66).

I Bilaga I till CTR, punkterna P. 69-71 anges vidare att ansökan ska innehålla:

- En kortfattad beskrivning av finansieringen av den kliniska prövningen.
- Uppgifter om finansiella transaktioner och ersättning till försökspersoner samt provare och provningsställe för deltagandet i den kliniska prövningen ska lämnas in.
- En beskrivning av alla övriga avtal mellan sponsorn och provningsstället ska lämnas in.

En beskrivning utifrån ovan angivna krav behöver vara så utförlig, tydlig och detaljerad som sökanden bedömer nödvändig för att Etikprövningsmyndigheten ska kunna göra sin granskning på bästa möjliga sätt. Om frågor uppstår kommer myndigheten att ställa frågor i en RFI-runda.

När provningsställe och CRO är samma funktion (t.ex. CRO som har en privatklinik eller fas I-enhet), vad ska redovisas då?

Svar från Tina Majonen, EPM

Det finns ingen särskild reglering för den situationen. Sökanden behöver tydligt beskriva de förhållanden som är aktuella för den aktuella studien och ge in tillräckligt underlag för att bedöma provningsställets lämplighet och de eventuella ekonomiska kopplingar och intressen som finnas.

K1: Recruitment arrangement
Ska ett dokument beskriva generellt förfarande för hela landet eller ska varje site beskrivas i separata dokument?

Svar från Tina Majonen, EPM

Enligt punkten D. 17 z) i Bilaga I till CTR ska provningsprotokollet åtminstone innehålla en detaljerad beskrivning av förfarandet för rekrytering och inhämtande av informerat samtycke, särskilt när försökspersoner inte kan lämna sitt informerade samtycke.

I punkten K. 59 i samma bilaga anges att det, om detta inte beskrivs i protokollet, ska finnas ett separat dokument som innehåller en detaljerad beskrivning av de förfaranden som gäller för urval av försökspersoner och tydligt anger vad det första rekryteringssteget är.

Om förfarandet skiljer sig åt beroende på provningsställe ska det tydligt framgå men man behöver inte skicka in flera separata dokument.

När vi fått Authorisation (godkännande) för ett inskick, skickar vi förutom själva godkännandet även listor till site på de dokument som har skickats in till myndigheten. Det vi saknar är att vi inte kan dra en rapport från CTIS på Part I och Part II dokumenten. Det skulle hjälpa om man kunde printa ut texten från CTIS. Eller har de kanske någon annan bra lösning på detta med utskrifter från CTIS?

Svar från Stina Löfling, Läkemedelsverket, och Jenny Moëll, AstraZeneca AB

Enligt ICH GCP ska det framgå i provningspärmen att godkännande för provningen finns och vilka dokument samt versioner av dem som är godkända. I dagsläget är det dock svårt att få en sådan heltäckande lista från CTIS och detta har diskuterats på EU-nivå. Vid GCP-inspektion förväntas att det på något sätt framgår, t.ex genom en print screen från CTIS tillsammans med tillståndsbrevet för provningen.

Jenny Moëll berättade om en lösning som följs på AstraZeneca där ett excelark skapas över vilka dokument som skickats in, var de finns arkiverade (inkl. länkar) samt vad som godkänts. Det är ett internt skapat, fristående dokument. Excelarket är ett internt arbetsdokument men arkiveras också i provarpärmen i syfte att visa vilka dokument och versioner som är godkända, tillsammans med ansökans följebrev och godkännandet. Med denna lösning är det viktigt att det dokumenteras vilka dokument som omfattas av eventuella RFIer, så att det är tydligt vilka versioner av de olika ansökta dokumenten som faktiskt i slutändan blivit godkända.

Ska stråldosrestriktion ses som ett villkor till tillstånd? Om så, varför läggs det i så fall inte in som ett villkor i CTIS?

Svar från Tina Majonen, EPM

En stråldosrestriktion är inte ett villkor enligt CTR. Kravet på att en stråldosrestriktion ska fastställas regleras i 3 kap. 3 § strålskyddsförordningen (2018:506) som genomför EU-direktivet (2013/59) om fastställande av grundläggande säkerhetsnormer för skydd mot de faror som uppstår till följd av exponering för joniserande strålning.

Finns möjlighet att inkludera EPMS motivering till stråldosrestriktionen i beslut till sponsor?

Svar från Tina Majonen, EPM

Bedömningen bygger på de nyttokategorier för forskning som anges i ICRP62, internationella rekommendationer som utgör grunden för all internationell reglering av skyddet mot skadliga effekter av joniserande strålning. Om Etikprövningsmyndigheten gör en annan bedömning än sökanden när det gäller nyttokategori och vilken mängd strålning som får förekomma ska myndighetens yttrande innehålla en motivering. Vi arbetar löpande med att utveckla vår förmåga att skriva tydliga och välmotiverade beslut. Myndighetens yttrande utgör underlag för Läkemedelsverkets beslut och bör givetvis återspeglas i beslutet till sponsor.

Vi har ett par exempel där den stråldosrestriktion som fastställts är så låg att schemat för undersökningar med joniserande strålning i protokollet inte kan följas, men har inte fått några synpunkter på protokollet med avseende på intervall för dessa undersökningar vilket skapar förvirring. Borde inte en kommentar relaterad till protokollet medfölja en sådan dosrestriktion?

Svar från Tina Majonen, EPM

Det är viktigt att komma ihåg att stråldosrestriktionen endast avser den strålning som går utöver klinisk rutin. Stråldosrestriktionen fastställs alltså utifrån den tillkommande strålningen i den kliniska provningen. Den strålning som ingår i den ordinarie behandlingen av patienten omfattas inte och det är således inte den kumulativa dosen som avses.

Vidare bygger bedömningen på de nyttokategorier för forskning som anges i ICRP62, internationella rekommendationer som utgör grunden för all internationell reglering av skyddet mot skadliga effekter av joniserande strålning. Etikprövningsmyndigheten behöver fastställa en nivå inom det

intervall som aktuell nyttokategori anvisar. Frågan om hur den kliniska prövningen behöver anpassas, till exempel om antalet undersökningar behöver begränsas eller om det räcker med att användningen av strålning optimeras alternativt om stråldosen kan minskas för varje undersökning, för att strålningen ska korrelera med relevant nyttokategori är något som sökanden behöver ta ställning till och inget som Etikprövningsmyndigheten bör uttala sig om.

I onkologiska läkemedelsprövningar pågår ofta behandling i prövningen så länge patienten har nytta av den och tiden en försöksperson deltar i prövningen kan därför variera. I dessa fall vore det en stråldosrestriktion per en tidsperiod att föredra (t.ex. X mSv per år), är det möjligt att införa?

Svar från Tina Majonen, EPM

Det är viktigt att komma ihåg att stråldosrestriktionen endast avser den strålning som går utöver klinisk rutin. Stråldosrestriktionen fastställs alltså utifrån den tillkommande strålningen i den kliniska prövningen. Den strålning som ingår i den ordinarie behandlingen av patienten omfattas inte och det är således inte den kumulativa dosen som avses. Stråldosrestriktionen måste omfatta den totala exponeringen som tillkommer utöver klinisk rutin inom ramen för hela den kliniska prövningen. Men den strålning som sker i den ordinarie behandlingen och innebär en direkt medicinsk fördel omfattas alltså inte. Hur länge den behandlingen pågår har därför inte någon direkt betydelse för fastställande av stråldosrestriktionen.

Varför finns lagstiftningen kring stråldosrestriktion, räcker inte risk-nytta bedömning?

Svar från Tina Majonen, EPM

Kravet på att en stråldosrestriktion ska fastställas regleras i 3 kap. 3 § strålskyddsförordningen (2018:506) som genomför EU-direktivet (2013/59) om fastställande av grundläggande säkerhetsnormer för skydd mot de faror som uppstår till följd av exponering för joniserande strålning. Bedömningen bygger på de nyttokategorier för forskning som anges i ICRP62, internationella rekommendationer som utgör grunden för all internationell reglering av skyddet mot skadliga effekter av joniserande strålning.

Etikprövningsmyndigheten bedömer stråldosfrågan i förhållande till del I av prövningsansökan.

Av EU-kommissionens Questions & Answers, EudraLex – Volume 10 – Clinical trials guidelines, framgår att sponsor ska ange information om stråldos i prövningsprotokollet för att möjliggöra en bedömning av nyttan och riskerna med den kliniska prövningen.

Där framgår att bland annat följande uppgifter ska lämnas:

- Prövningens nyttokategori enligt kriterierna i ICRP62

- Förfaranden för radiodiagnostiska prövningar,
- Effektiv dos per ingrepp (mSv),
- Antal försök/försöksdeltagare/år
- Uppskattat antal ytterligare radiodiagnostiska förfaranden/försöksdeltagare/år jämfört med normal klinisk praxis för samma indikation

För radioterapeutiska procedurer krävs även att sponsor ska beskriva dosimetriska procedurer i prövningsprotokollet, samt måldoser (i Gy) för tumörlesioner och dosgränser för riskorgan baserat på bästa tillgängliga evidens samt eventuella nödvändiga anpassningar av behandlingsplanen, t.ex. på grund av kombinationsbehandling som kan påverka strålbehandlingens biologiska effekt.

För att Etikprövningsmyndigheten ska kunna föreslå eller fastställa en restriktion behöver sponsor alltså ange hur mycket joniserande strålning som tillkommer inom ramen för prövningen och vilken nyttokategori prövningen faller inom. Sponsor behöver därför tänka igenom och ”räkna ihop” all strålning som ska ske utöver klinisk rutin och utifrån det ange hur mycket (extra) strålning som man vill använda i prövningen. Därutöver ska den kliniska rutinen inom aktuellt område beskrivas vilket betyder att den kumulativa dosen även ska anges.

Om stråldosen inte är tydligt angiven i studiedokumentationen kommer Etikprövningsmyndigheten att ställa kompletterande frågor till sponsor inom ansökans bedömningsfas.

I vilka fall skickas delgivningbekräftelse ut med beslut och varför?

Svar från Stina Löfling, Läkemiddelsverket

Delgivningsbekräftelse skickas tillsammans med beslutet om det är ett tillstånd med villkor eller ett avslag. Det är av juridisk betydelse om sponsor planerar att överklaga beslutet (datumet är då avgörande när sponsor blev delgiven beslutet och har därefter en viss tid på sig att överklaga).

Går det att ge mer vägledning kring definition av framtida forskning/användning av prov och vad som kan godkännas inom ramen för en läkemedelsprövning?

Bakgrund: I företagssponsrade kliniska läkemedelsprövningar vill man ofta spara överblivet material från insamlade prov under en längre period (många år) för analyser som ännu inte är bestämda men faller inom ett visst område, t.ex. relaterade till indikationen som studeras, det studerade lä-

kemedlets effekter och omsättning i kroppen. Tanken bakom är att nya frågeställningar kan uppstå när man ser studiens resultat, eller andra forskningsresultat eller att nya metoder utvecklas som gör nya analyser möjliga. Detta står med i prövningsprotokollet som ett av studiens syften. Syftet är brett men begränsat. Det beskrivs även i forskningspersonsinformationen. Detta godkänns ibland och avslås ibland, ibland godkänns det på villkor att t ex. nytt etikgodkännande ska sökas när man har definierat specifika analyser man vill göra.

Svar från Biobank; Hanna Schierbeck & Jenny Björkström

Utifrån biobankslagen finns ingen begränsning hur länge man får bevara prov men vissa villkor ska vara uppfyllda; att det framgår att man ska bevara prov i försökspersonsinformationen och försökspersonen ska samtycka till detta. Provet måste också vara inrättat i en svensk biobank.

Samtycke ska gärna ske på separat blankett så att en försöksperson kan välja att vara med i prövningen utan att behöva samtycka till framtida forskning. Mall finns på Etikprövningsmyndighetens hemsida.

Om man vill använda prov för ny forskning inom ramen för den kliniska prövning kan ansökan om ändring behövas, tex. en ändring av protokollet och/eller ändring av biobanksansökan. För att få använda proverna för en ny forskningsstudie krävs en ny etikansökan/ansökan om klinisk prövning samt ett nytt biobanksavtal.

Om man avser att avidentifiera prov för att kunna använda dem till framtida forskning ska det beskrivas tydligt i försökspersonsinformationen att man planerar att göra detta och att det då inte längre blir möjligt att spåra prov och dra tillbaka sitt samtycke till användning av dem. Enligt biobankslagen får man ej avidentifiera prov i syfte att komma runt samtycke för användningen.

Vid EU-CTR ansökan fattas ofta Part I och Part II beslut osynkroniserat (vid olika tidpunkter). Det finns en risk att Part I RFIs kräver en protokolluppdatering som orsakar ICF uppdatering. Om man redan har fått ett Part II beslut för ansökan, behöver man lämna in en substantial amendment, vilket förlänger godkännandet med några månader.

För en initial ansökan betyder det att site i Sverige kan starta rekryteringen senare jmf med andra länder och de har kortare tid att ta in patienter. Det gynnar inte svenska patienter och klinisk forskning överlag.

Kan det finnas en möjlighet för att lämna in en ändringsansökan till EC ifall ändringen gäller samma ansökning och uppdateringen sker som svar till en annan myndighets fråga, kommentar?

Svar från Stina Löfling, Läkemedelsverket, och Tina Majonen, EPM

En ändringsansökan måste gå via CTIS och kan inte skickas bara till EPM. Om en del I RFI leder till ändring av försökspersonsinformation och del II redan är konkluderad krävs då en väsentlig ändringsansökan i efterhand med anledning av den uppdaterade försökspersonsinformationen. Sponsor kan dock fundera över om ändringen faktiskt är väsentlig eller om den kan klassas som icke-väsentlig.

Läkemedelsverket försöker att invänta utredningen av del I i den mån tidtabellen tillåter för att i möjligaste mån undvika denna problematik. Förfrågningar kommer från sponsorer till LV om att skicka RFI för att möjliggöra uppdatering av dokument i del II med anledning part I RFier. Detta går alltså inte att göra om konklusionen (slutsatsen) för del II redan är satt.

Hur ska man bedöma om en ändring av försökspersonsinformationen är väsentlig/icke-väsentlig?

Svar från Stina Löfling, Läkemedelsverket, och Tina Majonen, EPM

Det som behöver bedömas är om ändringarna väsentligt påverkar försökspersonernas säkerhet eller rättigheter eller tillförlitligheten och robustheten när det gäller de data som genereras vid den kliniska prövningen (se skäl 23 i ingressen till CTR). Smärre ändringar i försökspersonsinformationen som inte påverkar försökspersonernas säkerhet, risker eller nytta får genomföras utan att sponsor skickar in en ändringsansökan. Ändringar som bara minimerar riskerna kräver inte heller någon ansökan.

När ett medverkande site i en prövning behöver byta huvudansvarig prövare, PI, kan implementering av den nya PIn ske innan godkännande, d.v.s. att ansökan och godkännandet kan komma in retrospektivt?

Svar från Stina Löfling, Läkemedelsverket, och Tina Majonen, EPM

I CTR artikel 15 framgår att byte av ansvarig prövare på ett prövningsställe är en väsentlig ändring som kräver tillstånd innan bytet får genomföras.

Detta kan vara en utmaning som kräver planering av sponsor och kommunikation med prövningsstället för att undvika oplanerade byten så långt det går. Om en ändringsansökan av del II redan är inskickad och bedömning pågår blockerar det för ett nytt in-skick i CTIS.

Fråga 3.13 i Q&A till CTR har nyligen uppdaterats med mer vägledning kring detta. Där står att ny ansvarig prövare måste godkännas innan byte kan ske.

EPM prövar framtida forskning, ej retroaktivt. Om sponsor inte skyndsamt kan skicka in en ändringsansökan p.g.a. att annan ansökan blockerar, får man vänta på att den bedömningen avslutats. Den tidigare ansvariga prövaren får behålla ansvaret men relevanta uppgifter kan delegeras till kvalificerad personal på provningsstället. Så fort det är möjligt i CTIS skickas sedan ändringsansökan om byte av ansvarig prövare in. Prövningen kan fortsätta pågå om det är lämpligt utifrån försökspersonens perspektiv. Sponsor behöver göra en riskbedömning. Prövningen kan i vissa fall behöva pausas.

I samma punkt i Q&A beskrivs också de undantagsfall, på grund av oförutsedda brådskande omständigheter (t.ex. om den ansvarige prövaren har blivit allvarligt sjuk, arbetsoförmögen eller har avlidit), där det kan vara möjligt att ersätta ansvarig prövare utan att invänta tillstånd. Sponsor ska säkerställa att ansvariga prövarens uppgifter utförs av kvalificerad personal samt utan oskäligt dröjsmål skicka in en ändringsansökan och tydligt ange att det är en brådskande ansökan.

Om en annan pågående ansökan blockerar kan sponsor också överväga att dra tillbaka den ansökan, lägga till även denna ändring och skicka in igen.

Oavsett kan det inte ske någon retroaktiv etisk granskning av ett byte av ansvarig prövare som redan genomförts. Det betyder att Etikprövningsmyndigheten granskning endast avser prövarens lämplighet för framtida forskning och att ett positivt yttrande inte innebär att tidigare vidtagna åtgärder godkänns.

I part I skall man skicka med "patient facing documents" relaterade till endpoints, ex frågeformulär. Räcker det att skicka in de som är länkade till primär endpoint? Eller skall allt ingå, även relaterat till sekundära och explorativa endpoints.

Svar från Stina Löfling, Läkemedelsverket

CTR Q&A specificerar bara att „patient facing documents“ relaterade till provningens endpoint ska skickas in tillsammans med protokollet i del I.

Hur skall man resonera kring fråga om „IPD (Individual Participant Data) sharing statement and plan“ i portalen?

Ingen av deltagarna vid frågestunden hade erfarenhet från detta men Newsflash från EMA 03MAJ2024 tar upp detta. Se New CTIS feature: Field on Individual Participant Data längst ner på sida 4. [CTIS newsflash – 3 May 2024](#)

Vi har gjort en initial ansökan av en läkemedelsföretagssponsrad multicenter-studie och fått den godkänd i början på året (2024). Vi ska nu ansöka om en P2-ändring för ett av de medverkande länderna. Med avseende på de nya transparency-reglerna i CTIS, kommer denna SM innebära att samtliga applicerbara P2-filer i CTIS blir publika?

Svar från Jenny Moëll, AstraZeneca AB

De senaste versionerna av applicerbara dokument kommer bli publika i samband med en sådan ansökan. Detta gäller endast dokument för landet där ändringsansökan görs. Exempel: formuläret om biologiska prov uppdateras med anledning av att analyserande laboratorium läggs in och detta skickas in som ändring. Formuläret om biologiska prov är inte längre ett offentligt dokument men senaste versioner av andra applicerbara dokument blir publika, d.v.s. försökspersonsinformation och rekryteringsformulär för kategori II och III studier, även om dessa inte uppdateras med ändringsansökan.

I samband med en ändringsansökan är det viktigt att se över de senaste versionerna av offentliga dokument för att vara beredd. Sponsor kanske har data i försökspersonsinformationen som man inte vill publicera direkt och tidigare haft en deferral för detta. Vill man skydda denna data får man skicka in en ny redakterad version av försökspersonsinformationen, även om det inte är en del av ändringsansökan. Det är då denna version som kommer att publiceras.

Detta gäller både ändringsansökan av del I och II, även Art. 81.9 icke-väsentliga ändringar. Kan vara extra viktigt att tänka på i sitt protokoll vid en del I ändring av andra dokument.

EMA har en bra sammanställning kring uppdaterade transparency rules: [Revised CTIS transparency rules, Interim period & Historical trials: Quick guide for users](#)

Kan man lösa så att sponsor kan få ett förtydligande från LV eller EPM gällande RFIs om man får en RFI som inte är tydlig?

Svar från Tina Majonen, EPM, och Stina Löfling, Läkemedelsverket

Man kan kontakta LV via registrator@lakemedelsverket.se och be om förklaring. LV kan ta frågan vidare med EPM om det behövs.

Blir mail till registrator-email offentlig handling?

Svar från Stina Löfling, Läkemedelsverket

Epost som skickas till eller från Läkemedelsverket diarieförs. Vid förfrågan kan sådana allmänna

handlingar lämnas ut efter att en sekretessbedömning av innehållet gjorts.

Var i CTIS lägger man till "medverkande huvudmän"?

Svar från Marja-Liisa Lammi Tavelin, Klinisk forskningscentrum, Region Västerbotten och Forum Norr
Deltagande forskningshuvudmän läggs inte in på något specifikt ställe i CTIS utan anges i dokumentationen som skickas in.

Hur ser man godkännandet av studien?

Svar från Marja-Liisa Lammi Tavelin, Klinisk forskningscentrum, Region Västerbotten och Forum Norr
Det finns olika sätt att se godkännande:

En Notice kommer i CTIS för respektive part: Exempel: "Conclusion to part I submitted. Sweden has submitted a conclusion of acceptable on part I of the initial".

Därefter kommer en Notice i CTIS beträffande beslutet. I CTIS ser man även att studien är "authorised".

Under "Evaluation" i CTIS hittar du även: "Final AR part I – Quality" + "Final AR part 1" som innehåller detaljer om godkännandet för Part I som också ska finnas i prövarpärmen på site.

En akademisk sponsor ska göra en läkemedelsprövning med ett icke godkänt läkemedel som kommer att tillhandahållas av företaget som tillverkar läkemedlet. Företaget vill inte dela IMPDn med sponsor, då den är kommersiellt konfidentiell (vilket är förställigt). Frågan är hur man gör i CTIS då?

Svar från Marja-Liisa Lammi Tavelin, Klinisk forskningscentrum, Region Västerbotten och Forum Norr
Detta kan man lösa på två olika sätt:

- Man kan samarbeta med företaget som tillverkar produkten och göra två parallella ansökningar i CTIS där sponsor lägger in all info utöver IMPD i sin ansökan och tillverkaren lägger enbart in IMPD i sin ansökan („IMPD-Q-only application“). Ansökningarna måste skickas in inom 24 timmar från varandra. Bedömningen av de två ansökningarna sker synkroniserat.

- Man kan korsreferera till en annan ansökan gjord av tillverkaren på samma produkt där IMPD ingår.

[Fråga 2.15 i Q&A till CTR](#) tar upp detta.

Jag är missnöjd med Läkemedelsverkets avslagsbeslut. Etikprövningsmyndigheten lämnade ett negativt yttrande och vi håller inte med. Hur ska vi gå till väga nu? Ska jag överklaga till Etikprövningsmyndigheten? Kan de ändra sitt yttrande?

Svar från Tina Majonen, EPM, och Stina Löfling, Läkemedelsverket

Det är inte möjligt att överklaga Etikprövningsmyndighetens beslut om yttrande, detta gäller även om myndighetens negativa yttrande var det som orsakade avslaget. Sponsor måste istället överklaga Läkemedelsverkets beslut. Man mejlar då registrator@lakemedelsverket.se. Ärendet kommer då att överlämnas till förvaltningsrätten.

Om sponsor är missnöjd är det också möjligt att begära förnyad prövning (tidigare omprövning) av Läkemedelsverkets beslut. Läkemedelsverket har då möjlighet att begära in nya etiska yttranden från Etikprövningsmyndigheten vilket skulle kunna leda till en ny etisk bedömning och ett nytt beslutsutfall. En begäran om förnyad prövning ska också ställas till Läkemedelsverket.

Vi har överfört prövningen till CTR, behöver vi göra något mer biobanksavtal?

Svar från Hanna Schierbeck och Jenny Björkström, Biobank Sverige

I de biobanksavtal som upprättades innan CTR är forskningshuvudmannen ansvarig organisation och detta behöver ses över i samband med en överföringsansökan.

Om sponsor är samma organisation som tidigare forskningshuvudman behöver ingenting göras. Om sponsor är annan organisation än tidigare forskningshuvudman behöver man uppdatera ansvarig organisation i biobanksavtalet. Man meddelar regionalt biobankscentrum detta i samband med beslut av överföring till CTR.

Ytterligare vägledning för detta finns på Biobank Sveriges hemsida.

Vad behöver vi göra med biobanksavtalet i samband med en ändringsansökan i CTIS?

Svar från Hanna Schierbeck och Jenny Björkström, Biobank Sverige

Sponsor måste göra en bedömning om ändringen även påverkar biobanksavtalet och i så fall skicka in ifylld ändringsblankett T1.3 (eller N2 om man har ett multicenteravtal) till kliniskaprovningar@biobanksverige.se samtidigt som ändringsansökan skickas in i CTIS. RBC önskar också att man antingen kontaktar oss direkt eller meddelar i ansökan om väsentlig ändring att ändringen inte påverkar befintliga biobanksavtal eller svensk biobankslag.

Notis

Semra Öz-Baloglu har erhållit Bert Erstrands stipendium

Med följande motivering fick Semra Öz-Baloglu, Enhetschef Centrum för kliniska cancerstudier, Karolinska universitetssjukhuset, Bert Erstrands stipendium 2024:

”Jag och min enhet arbetar enbart med akademiska studier inom onkologi/hematologi och barncancer och behöver ständigt vara uppdaterade inom området, det gör vi oftast genom kurser från Läkemedelsakademien eller Apotekarsocieteten. Då vi är en core facilitet som stödjer våra akademiska forskare finns det inte mycket pengar avsatt för personlig utveckling inom enheten då pengarna från anslag är avsatt för projekten. Detta bidrag skulle vara värdefullt.”

Bert Erstrands stipendium instiftades 1992 och kan delas ut till "...sjuksköterska eller motsvarande som förtjänstfullt arbetat med klinisk läkemedelsprövning”.

För närvarande har stipendiet ett värde av upp till 5 000 SEK och kan användas till någon kurs/temadag anordnad av Läkemedelsakademien eller Apotekarsocieteten sektion för Kliniska Studier, under innevarande eller nästkommande år.

Kalendarium

År 2025



Läkemedelsakademien

– aktuella utbildningar

Introduktion till kliniska studier – premiumpaketet 25 mars 2025, Stockholm/Online
Design och statistisk analys av kliniska prövningar 26-27 mars 2025, Online
Kvalitetsregister för forskning 6 maj 2025, Stockholm/Online
Kliniska prövningar av medicintekniska produkter & GCP 21- 22 oktober 2025, Stockholm
Klinisk läkemedelsprövning grundkurs 4-6 november 2025, Stockholm
Kvalitetssäkring av digitala verktyg i kliniska läkemedelsprövningar 11 november 2025, Stockholm
GCP och klinisk prövning – från studiestart till avslut e-kurs
GCP and clinical trials – from study start to end e-kurs
GCP för prövare e-kurs

Fler utbildningar finns på lakemedelsakademien.se

Apotekarsocieteten

– aktuella evenemang

Kvalitetsregister för forskning 6 maj 2025, Stockholm/Online
--

Fler evenemang finns på apotekarsocieteten.se



Kloka Ugglan

”If you want something done right,
do it yourself.”

Charles-Guillaume Étienne



Journalgrodor

”Nr 3. Haft värk i natt i höger
öra som nu försvunnit.”