A 02 Patientsäkerhet, klinisk forskning, Akademiska sjukhuset

Innehåll

A 02 Patientsäkerhet, klinisk forskning, Akademiska sjukhuset 1
Syfte och omfattning 1
Bakgrund 2
Definitioner och förkortningar 2
Beskrivning 4
Rapportering av oönskade händelser (AE, SAE och SUSAR) 4
Brytande av randomiseringskod i blindade studier 5
Rapportering av avvikelser 5
Läkemedelshantering 5
Patientkort 6
Dokumentation av studiespecifika data och hantering av patientjournal och källdata 6
Tidiga studier 6
Roller och ansvar 7
Referenser och länkar 7
Externa styrande dokument 8
Dokumenthistorik 8

Syfte och omfattning

Syftet med denna rutin är att beskriva hur arbetet med patientsäkerheten genomförs och hur patientsäkerheten säkerställs i samband med kliniska prövningar. Syftet är även att tillse att Akademiska sjukhuset tillsammans med prövare och sponsor säkerställer att kliniska prövningar genomförs i enlighet med etiska principer i Helsingforsdeklarationen, riktlinjer för ICH GCP (R3 och övriga tillämpliga regelverk).

Dokumentet är en del i Akademiska sjukhusets rutiner för genomförande av klinisk forskning, A 01 Klinisk forskning, rutin vid Akademiska sjukhuset, Region Uppsala.se (pdf).

Bakgrund

De etiska och juridiska dokument som styr medicinsk vård är också giltiga för klinisk prövning. Det viktigaste är att försäkra sig om forskningspersonens rättigheter, säkerhet och välbefinnande. Kliniska prövningar får inte genomföras utan godkännande av Etikprövningsmyndigheten och Läkemedelsverket. De studieprotokoll som granskats och godkänts av vederbörlig myndighet ska följas, och avsteg får endast göras om det är akut fara för patienten. I annat fall ska ändringar av protokoll först granskas och godkännas av vederbörlig myndighet innan implementering. Personal som deltar i kliniska prövningar ska vara kvalificerade för uppgifterna genom utbildning och erfarenhet för att säkerställa patientsäkerhet. Dessutom ska alla som utför studiespecifika uppgifter finnas listade på en delegeringslogg, och delegeringen av uppgifterna ska vara signerad av såväl ansvarig prövare som utförare av uppgiften innan uppgifterna utförs för första gången.

Alla som är delaktiga i arbetet med kliniska prövningar ska följa studieprotokollet, aktuella rutiner (SOP:ar) samt aktuella lagar och regelverk.

Definitioner och förkortningar

AE	Adverse Event (Incident) Varje ogynnsam medicinsk händelse hos en försöksperson som fått ett läkemedel. Händelsen behöver inte ha orsakssamband med behandlingen i fråga.
Delegering	Ska ske skriftligen och det ska tydligt framgå vilka arbetsuppgifter som omfattas och vem eller vilka som ska utföra dem.
FIM	First in Man (läkemedel ges för första gången till människa).
GCP	Internationellt överenskomna riktlinjer för Good Clinical Practice/”God klinisk sed”, utarbetade och publicerade av international Council on Harmonisation (ICH).
IB	Prövarhandbok (Investigator’s Brochure), innehåller information om all forskning som gjorts för ett prövningsläkemedel som ännu ej är godkänt för indikationen.

ICH GCP	Internationellt överenskomna riktlinjer för Good Clinical Practice utarbetade och publicerade av International Council on Harmonisation (ICH).
IVRS/IWRS	Interactive Voice Response System/Interactive Web Response System som kan användas till t.ex. Randomisering, tilldelning av läkemedel och lagerhållning samt blindning av studie.
EU-gemensam förordning 536/2014	Clinical Trials Regulation, CTR
Patientnummer	Det nummer som en forskningsperson tilldelas vid inklusion i en klinisk studie och som används för att pseudonymisera personen i studien. Kan ersättas av randomiseringskod i en randomiserad studie.
Prövare/Ansvarig forskare	Den person som har det övergripande ansvaret för en klinisk studie på prövningsstället
Randomiseringskod	I en blindad studie är det okänt för patient och/eller behandlande läkare vilken behandling forskningspersonen får. Forskningspersonen erhåller då en randomiseringskod istället för en läkemedelsallokering för att bibehålla blindningen i studien. Denna kod genereras av en statistiker som säkerställer att fördelningen av de olika läkemedlen till forskningspersoner i studien sker slumpvis och enligt protokollet.
SAE	Serious Adverse Event, allvarlig incident eller biverkan.
Studieprotokoll	Motsvarar prövningsprotokoll, forskningsplan, protokoll (LVs term)
SOP	Standard Operating Procedure. Likvärdigt styrande dokument, dvs sjukhusets rutiner för genomförande av arbetsmoment.
Sponsor	En individ, ett företag, en institution eller organisation som tar ansvar för initiering, genomförande och/eller finansiering av klinisk studie.
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (Misstänkt allvarlig oförutsedd biverkan.
Säkerhetsbedömning	En säkerhetsbedömning av First-In-Man/Fas I studier ska göras i samband med uppstartsarbetet och denna ska inkludera bedömning av biverkansprofil,

	övervakningsbehov, bemanningsbehov, antidot (om relevant) samt övriga studiespecifika säkerhetsåtgärder. Dokumentet uppdateras under studiens gång.

Beskrivning

Rapportering av oönskade händelser (AE, SAE och SUSAR)

Studieprotokollet ska tydligt beskriva hur, vad och till vem oönskade händelser ska rapporteras och vilka tidsramar som gäller för denna rapportering. Under forskningspersonens medverkan i studier så är det såväl prövarens som forskningssjuksköterskans ansvar att identifiera alla eventuella oönskade händelser. Detta ska sedan dokumenteras i enlighet med protokollet. Prövaren ska bedöma svårighetsgrad av den oönskade händelsen och eventuellt samband med givet prövningsläkemedel. Se även US 07 Biverkning, hantering av Adverse Events, Serious Adverse Events, SUSAR, Region Uppsala.se (pdf).

I sponsors ansvar ingår b.la. att bedöma:

- Safetydata på aggregerad nivå om detta bedöms vara lämpligt (t.ex. i studier med stort patientunderlag)
- Varje enskild SAE för att avgöra om det är en SUSAR eller ej.

  I den händelse att det är en SUSAR ska denna rapporteras vidare till myndigheter inom förutbestämda tidsramar (Sponsors ansvar för biverkningshantering, avvikelserapportering och årsrapportering, Region Uppsala.se (pdf)).

  Sponsor ska även informera om SUSAR till alla prövare som är inblandade i prövningar med det aktuella läkemedlet och dessutom uppdatera prövarhandbok, IB (för ej registrerade läkemedel) alternativt produktresumé (registrerade läkemedel).

- Andra akuta säkerhetsproblem som kan kräva åtgärd
- För att möta kraven på säkerhetsrapportering enligt den nya EU-förordningen om kliniska prövningar av humanläkemedel 536/2014 se sponsors checklista säkerhetsrapportering, Kliniska studier Sverige.se (pdf).

Brytande av randomiseringskod i blindade studier

Om det blir aktuellt att bryta en randomiseringskod för en forskningsperson så är det prövarens ansvar att detta görs. Kodbrytning ska endast ske när patientsäkerheten kräver detta och endast i enlighet med riktlinjer i protokollet. Skulle en läkare som är ansvarig för patientens behandling behöva bryta koden så ska rutiner för detta finnas på ev. patientstudiekort samt dokumenterat i patientjournalen och där länkat till uppmärksamhetssignalen. Se även US 08 Kodbrytning, Region Uppsala.se (pdf).

Ofta bryter man randomiseringskoden via ett automatiserat telefon- eller web-baserat system. Om randomiseringskoden istället finns på papper eller i ett excelblad så ska dessa förvaras inlåsta alternativt med begränsad tillgång samt lösenordsskydd.

Rapportering av avvikelser

Avvikelser från prövningsprotokoll, GCP och andra regelverk inträffar ibland i kliniska prövningar. Mindre avvikelser som inte påverkar forskningspersonernas integritet eller säkerhet, eller signifikant påverkar prövningens vetenskapliga värde ska dokumenteras i studiedokumentationen på en ”avvikelselogg (deviation log)”. Detta så att lämpliga åtgärder kan vidtas så avvikelserna inte upprepas. Se även: Deviation log, Region Uppsala.se (xlsx)

Överträdelser och avvikelser som på ett signifikant sätt direkt påverkar, eller med stor sannolikhet skulle kunna påverka, försökspersonerna eller prövningens vetenskapliga varde (definition enligt CTR ”serious breach”) ska sponsor omedelbart rapportera avvikelsen till Läkemedelsverket (Sponsors ansvar för biverkningshantering, avvikelserapportering och årsrapportering, Region Uppsala.se (pdf)).

Läkemedelshantering

En förutsättning för hög patientsäkerhet och trovärdiga resultat från en klinisk prövning är en god och säker läkemedelshantering. All läkemedelshantering i kliniska prövningar ska följa väl genomarbetade rutiner och vara väl beskrivet i studieprotokollet. Det ska finnas tydliga rutiner för hela processen som studieläkemedlet genomgår i den kliniska prövningen, dokumentation av alla steg, spårbarhet av läkemedlet under hela processen och säkerställande av dess hållbarhet.

Prövningsläkemedlet ordineras av prövare i enlighet med studieprotokollet och klinikens rutiner för hantering av läkemedel. Hanteringen av prövningsläkemedlet i samband med studien ska dokumenteras på en läkemedelslogg. (Engelsk version). Se även US 03-1 Prövningsläkemedel, Region Uppsala.se (pdf).

Patientkort

Ett patientkort delas vanligen ut i samband med randomisering/inklusion i en klinisk prövning. På detta patientkort ska finnas angivet vilken studie patienten deltar i, vilken behandling som ges, vem som är ansvarig för studien inklusive kontaktuppgifter samt instruktioner för tillvägagångssätt om man akut behöver bryta koden i en randomiserad studie.

Dokumentation av studiespecifika data och hantering av patientjournal och källdata

Patientjournallagen styr hur patientens vård ska dokumenteras. Patientjournal ska finnas för varje enskild patient och uppgifterna ska föras in så snart det går. I samband med en klinisk prövning utgör patientjournalen originaldokumentation/källdata och studieprotokollet ska tydligt beskriva vilka parametrar som ska samlas in för att frågeställningarna ska kunna besvaras.

Källdata ska vara; Korrekt, Läslig, Samtida, Original, Tydligt förklarande var informationen kom från, Komplett, Överensstämmande och Bestående. Onödiga överföringssteg av källdata ska undvikas. I samband med studiestart så ska det i en källdatalista specificeras var all insamlade data ska dokumenteras, listan ska signeras av ansvarig prövare och representant för sponsor innan första forskningsperson inkluderas. Se även: [källdatalista, Apotekarsocieteten.se]

Då elektroniska system som används för datainsamling i en klinisk studie ansvarar prövare/institution för att denna data skyddas från otillbörlig access, spridning, avslöjande, ändring eller förlust. Incidenter rapporteras till sponsor och om lämpligt även till EPM

Observera att patientjournalen i huvudsak ska användas för uppgifter som behövs för en god och säker vård. Källdatalistan ska diktera var all källdata dokumenteras och det måste inte vara i journalen.

Tidiga studier

I alla studier är det viktigt är att försäkra sig om forskningspersonens rättigheter, säkerhet och välbefinnande. I samband med framställande av studieprotokoll ska alla delar diskuteras utifrån ett risk/nytta perspektiv. I tidiga prövningar, FIM/Fas I studier, där studieläkemedlet inte har en känd biverkansprofil ska det i protokollet finnas tydliga strategier för riskhantering. Det ska också finnas tydliga procedurer för hur akuta händelser ska hanteras och hur tillgång till intensivvårdsavdelning säkerställs, vanligen via skriftlig överenskommelse med CIVA.

Görs en FIM eller Fas I studie, där man inte tidigare givit läkemedlet till människa ska det finnas en säkerhetsbedömning som ska vara signerad av åtminstone ansvarig

prövare innan studien startar. Mallen för bedömningen är generell och ska korrigeras studiespecifikt. Checklista inför dos FiM/Fas 1 kan också upprättas. Innan start av FIM och Fas I studier ska även forskningssjuksköterska vara väl informerad om forskningspersonens status samt insatt i säkerhetsbedömningen kring studieläkemedlet. Inför dosering av patient i en FIM/Fas I studie bör en checklista över säkerhetsutrustning (exempelvis syrgas, akutvagn, antidot) som krävs upprättas. Se mall och checklista här: Mall för säkerhetsbedömning, Region Uppsala.se (docx), Checklista inför dos FiM/Fas 1, Region Uppsala.se (docx)

Roller och ansvar

Ansvarig prövares ansvar är att

- Säkerställa patientsäkerheten i kliniska prövningar (huvudansvarig), inklusive rapportering av samtliga oönskade händelser och eventuella avvikelser från protokollet, i enlighet med studieprotokollet.
- Läkemedelshanteringen sker i enlighet med studieprotokollet och att alla steg dokumenteras i enlighet med gällande regelverk och aktuellt studieprotokoll.
- Säkerställa att delegering av protokollsspecifika uppgifter sker innan uppgifter genomförs och att den som ska genomföra uppgiften har kompetens för uppgiften.

Forskningssköterskans ansvar är att

- Säkerställa patientsäkerhet i studien, samt efter delegering ansvara för vissa delar av genomförandet av studien.

Referenser och länkar

Signatur och delegeringslista, Apotekarsocieteten.se.

Källdatamall, Apotekarsocieteten.se (Source data location log).

Sponsors ansvar för biverkningshantering, avvikelserapportering och årsrapportering, Region Uppsala.se (pdf).

US 07 Biverkning, hantering av Adverse Events, Serious Adverse Events, SUSAR, Region Uppsala.se (pdf)

Deviation log, Region Uppsala.se (xlsx).

Mall för säkerhetsbedömning, Region Uppsala.se (docx).

Checklista inför dos FiM/Fas 1, Region Uppsala.se (docx).

Hjärt- lungräddning - målsättning och riktlinjer för Akademiska sjukhuset, Region Uppsala.se (pdf) (DocPLUS Styr 368).

Externa styrande dokument

ICH-GCP (R3), ICH.org.

Helsingforsdeklarationen (Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects), WMA.net.

Prövningsförordning EU 536/2014, Läkemedelsverket.se

Medicinteknik, Läkemedelsverket.se

EU-förordningen om kliniska prövningar av humanläkemedel, 536/2014 (CTR), Ansöka om klinisk läkemedelsprövning, Läkemedelsverket.se

Etikprövningsmyndigheten Startsida. Ansök och läs mer om etikprövning, Etikprövningsmyndigheten.se

Lag (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor, Riksdagen.se.

Patientskadelag (1996:799), Riksdagen.se.

För personuppgiftsansvariga inom forskning, IMY.se

Behandling av personuppgifter – för forskare, IMY.se

EudraLex - Volume 10 - Clinical trials guidelines Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in- human clinical trials with investigational medicinal products- FiH (20 July 2017).

Dokumenthistorik

Författare

Frida Nyberg.

Granskare

Veronica Pettersson och Moa Bülow.

Datum

2021-09-23.

Reviderad (CTR) och granskad av

Veronica Pettersson och Moa Bülow.

Datum

2023-03-14

Reviderad av Emilia Jarstad och granskad av Frida Nyberg

Datum

2025-07-07