

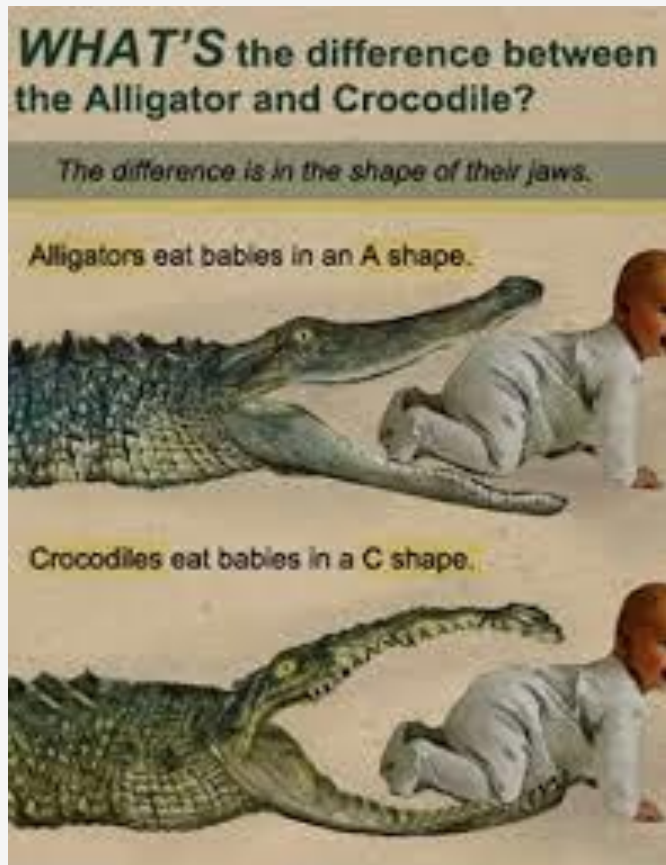
Innføring i Good Clinical Practice (GCP) og hva er spesielt hos barn?

Martha Colban, Avdelingsleder
Avdeling for klinisk forskningsstøtte
Virksomhetsområde forskningsstøtte
Oslo universitetssykehus HF

Agenda

- Rammen for GCP og forskning av legemidler på barn
- Hva er spesielt hos barn?
 - Behandlingsprotokoller og intervensjonsstudier
 - Pasientinformasjon og samtykkeinnhenting
 - Ofte mange datakilder
- Hva svikter ofte?
 - GCP-kompetanse
 - Kildedokumentasjon
 - Sikkerhetsrapportering
- Hvor får man hjelp?

Forskning på barn - Fra uetisk til etisk



Det stilles nå krav til at legemidler som skal brukes til barn er prøvd ut på barn.

→ Enhver utviklingsplan for et legemiddel må ha en "Paediatric investigational plan" (PIP)

→ Legemiddelform og dosering tilpasset barn

Gjeldende lovverk



- Helsinkideklarasjonen 1964, Verdens legeorganisasjon
- International Conference on Harmonisation ICH-GCP 1996
- Forskrift for klinisk utprøving av legemidler til mennesker 2009 (2004), § 1-2 (forskriften hjemlet i Legemiddeloven av 1992)
- Helseforskningsloven 2009 (forskriften har forrang ved legemiddelstudier). Hfl gjelder utfyllende så langt det passer
- Forordning om avanserte legemiddelbehandlinger (2007) med tilhørende GCP (2009)

Hva er GCP?



Good Clinical Practice (GCP)

av International Conference on Harmonisation:

En standard for å utforme, gjennomføre, monitorere, revidere, nedtegne, analysere og rapportere kliniske studier.

For å sikre at dataene og resultatene er til å stole på samt at pasientenes rettigheter og integritet er ivaretatt.

GCP, kap.1.24

Bygger på to vesentlige prinsipper:

*Kvalitetssikring og kvalitetskontroll
(pasientsikkerhet og datakvalitet)*

One size fits all

- Gjelder alle intervensjonsstudier der man skal forske på legemidler
 - Irrelevant at legemidlet har markedsføringstillatelse
- Ingen forskjell mellom industrielle sponsorer og akademiske
- Ingen store forskjeller mellom voksne og barn
 - Barn er en sårbar gruppe uten samtykkekompetanse

Implementere GCP er krevende

- Prosessen startet for 20-25 år siden innen legemiddelforskning på voksne.
- Hva har man lært?
 - Man skal kunne sin GCP
 - Man kan ikke drive forskning uten midler
 - Eller tid
 - Eller studiesykepleier

Hva er spesielt hos barn?

Behandlingsprotokoller og intervensjonsstudier

Behandlingsprotokoller

- Samtykke til å registrere data
- Pasienten får den "vanlige" behandlingen
- Mindre sannsynlig at man gjør feil
- Først og fremst viktig å sørge for at pasienten har det bra

Intervensjonsstudier

- Samtykke til å registrere data og gjennomføre prosedyrer
- Som oftest randomisering
- Ny behandling
- Viktig å også tenke datakvalitet

Egne etiske aspekter

- ETHICAL CONSIDERATIONS FOR CLINICAL TRIALS ON MEDICINAL PRODUCTS CONDUCTED WITH THE PAEDIATRIC POPULATION

Barn

Personer uten samtykkekompetanse har kompetanse til å nekte å delta i et forskningsprosjekt

- Barn: under 18!
- Skal innhente samtykke av de som har foreldreansvaret
- I tillegg skal barnet informeres:

Etter hvert som barnet utvikles og modnes, skal barnet høres.

- Frem til 12 år: skal få informasjon tilpasset forståelse
 - 12 - 15 år: skal det få si sin mening i alle spørsmål som angår egen deltakelse. Tilstrekkelig med barnets passive samtykke
- Og noen ganger skal barnet samtykke
 - 16 - 17 år: skal samtykke i tillegg til de med foreldreansvar

Innhenting av samtykke

- Når?
 - Før det gjøres studiespesifikke prosedyrer som ikke inngår i standardbehandling
 - Hver gang barn passerer en ny "aldersterskel" skal de få ny informasjon; 12,16 og 18 år.
- Barn og foreldre skal få en kopi av informasjonen og samtykket.

Ofte mange datakilder

- Helsepersonell
 - Foreldre
 - Barn
 - Skole/barnehage
- → Viktig med god kommunikasjon og oppfølging

Hva svikter ofte?

GCP-kompetanse

- Følger seg GCP-kompetent når man har PhD
- Manglende GCP kompetanse hos akademiske sponsorer
 - Feil i protokoll
 - Datafangst som ikke stemmer overens med protokoll
 - Ikke sitt ansvar bevisst
- Manglende GCP kompetanse hos hovedutprøvere

Sporbarhet

- Kildedataliste
 - Hva er fasiten?
 - Listen kan være forskjellige fra senter til senter
 - Skal signeres av hovedutprøver og monitor før studiestart
 - Skal følges av alle som generer data på det sentret

Dok.nr 2.8.16	KILDEDATALISTE
Versjon nr. 1.0	

Studietittel: Phase I/II trial of vaccine therapy in curative resected prostate cancer patients using autologous dendritic cells loaded with mRNA from primary prostate cancer tissue, hTERT and survivin.

EudraCT nr: 2010-018770-20

SENER: Oslo Universitetssykehus

Data	Pasient-journal	CRF	Annet *	Merknad
Samtykke			X	Samtykkeerklæring
Demografi	X			
Anamnese	X			
Pasientnummer			X	Patient screening log
Besøksdato	X			
Kliniske undersøkelser/tester: -Physical exam and vital signs (blood pressure, pulse, temperature, weight and ECOG status.)	X		X	Woksheets brukes under pasientbesøk og informasjon skrives etterpå i pasient journal (mappe B1 "legejournal" og mappe G "sykepleiedok")
Gleason Score – før operasjon	X			På patologi report fra biopsi (mappe C2 "pat/anatomisk u.s").
Micrometastasis	X			Benmargsundersøkelse rapporten i mappe C2 "pat/anatomisk u.s".
Bone metastasis	X			Bone scan report i mappe E "Bilddiagnostikk" + evt. Klinisk portal.
Operasjonsdato Margins: Histology: Gleason Score:	X			Operasjonsbeskrivelse i mappe B1 "legejournal" + Patologi report i mappe C2 "pat/anatomisk u.s."
Blodprøver / urinprøver / PSA Verdi CD3+, CD4+ og CD8+	X			Klinisk portal + mappe C "prøvesvar vev og væsker" hvis tatt eksternt.
Vaksinering -dato, dose, tidspunkt og injeksjonsted	X		X	Studiesykepleier fyller ut informasjon på Arbeidsskjema - Vaksinering og Reaksjon avlesning + notat i mappe G "sykepleiedok". Dose står på batchdokumentasjon.

FDA: "What is not documented did not happen"

Kildedataliste – et eksempel

- Journalen
- Annet kildedokument

Husk: Signeres og dateres av HU og monitor

Hva skal stå i journal?

- Ingen særforordning for klinisk utprøving slik det er i Sverige
- De aller fleste studier er terapeutiske
- Følger forordning til pasientjournal. Se § 8
Krav til journalens innhold

Forskrift om pasientjournal (mer)

- d) Når og hvordan helsehjelp er gitt, for eksempel i forbindelse med ordinær konsultasjon, telefonkontakt, sykebesøk eller opphold i helseinstitusjon. Dato for innleggelse og utskriving
- e) Bakgrunnen for helsehjelpen, opplysninger om pasientens sykehistorie, og opplysninger om pågående behandling. Beskrivelse av pasientens tilstand, herunder status ved innleggelse og utskriving.
- f) Foreløpig diagnose, observasjoner, funn, undersøkelser, diagnose, behandling, pleie og annen oppfølging som settes i verk og resultatet av dette. Plan eller avtale om videre oppfølging.
- i) Om det er gitt råd og informasjon til pasient og pårørende, og hovedinnholdet i dette, jf. pasientrettighetsloven § 3-2. Pasientens eventuelle reservasjon mot å motta informasjon.
- j) Om pasienten har samtykket til eller motsatt seg nærmere angitt helsehjelp. [.....]

Råd fra SLV om journalføring

- Navn på utprøvingen.
- Randomiseringsnummer.
- Dato og undertegnelse av informert samtykke.
- Informasjon om at seleksjonskriteriene er oppfylt.
- Dato for når pasienten avslutter eller avbryter studien.



Sikkerhetsrapportering

Hva er

- En uønsket medisinsk hendelse? (AE)



TEST	TESTED LAB	RESULT	NORMAL RANGE	UNIT
Complete blood count	WBC	2.6	4.5-10	x10 ⁹ /L
	Hemoglobin	11.2	12.5-16.0 (male), 12.0-15.0 (female)	g/dL
	Hematocrit	33.4	41-50 (male), 36-44 (female)	%
	Platelets	90	100-400	x10 ⁹ /L
	Neutrophil count (%)	2.08 (80%)	2-7 (60-80%)	x10 ⁹ /L
	Lymphocyte count (%)	0.03 (1%)	1-2 (20-40%)	x10 ⁹ /L
	Monocyte count (%)	0.14 (5.4%)	0.2-1 (2-10%)	x10 ⁹ /L
	Eosinophil count (%)	0.01 (0.4%)	0.02-0.1 (1-6%)	x10 ⁹ /L
	Basophil count (%)	0.01 (0.4%)	0.02-0.1 (1-2%)	x10 ⁹ /L
Metabolic panel	Bilirubin	1.09	0.1-1.2	mg/dL
	Potassium	4.4	3.5-5.2	mEq/L
	Chloride	100	95-107	mEq/L
	Carbon dioxide	23	20-29	mEq/L
	BUN	15	7-20	mEq/L
	Creatinine	0.72	0.5-1.4	mEq/L
	Glucose	85	84-128	mEq/L



- En alvorlig uønsket hendelse? (SAE)

- En alvorlig uventet mulig bivirkning (SUSAR)

Skriving av protokoll

Grunnlag for sikkerhetsvurdering

Hva er kritisk for å kunne vurdere sikkerhet?

- **Kommersielle:** Rapporterer som oftest alt
- **Ikke-kommersielle:** Er det alltid like hensiktsmessig og verdifullt å registrere/rapportere alt?
 - Er det et velkjent utprøvningspreparat?
 - Gis utprøvningspreparatet i henhold til markedsføringstillatelse (MT)?
 - Kan man begrense registrering/rapportering av uønskede hendelser (AE), alvorlige uønskede hendelser (SAE)?
 - Skille hendelser som skyldes sykdomsprogresjon og de som skyldes behandling
 - Sette fokus på spesielt interessante hendelser

Skriving av protokoll

Grunnlag for sikkerhetsvurdering

- Begrense fortløpende rapportering (SAE), men registrere det
- Begrense registrering av AE til det som er vesentlig for studien

Hvor får man hjelp

Hvor får man hjelp?

- NorCRIN.no (kurs og retningslinjer, maler, veiledere osv)
- [Legemiddelverket](#) (rådgivning)
- Regional forskningsstøtte ved UNN, St.Olav, HUS og OUS