

Satellitsites – genomförbarhet i kliniska studier

Projektrapport

2024-07-02

Marja-Liisa Lammi Tavelin, Forum Norr

Agneta Lindberg, Forum Norr
Beate König, Forum Sydost
Helena Sjödin, Forum Stockholm Gotland
Kristin Hansson, Forum Mellansverige
Liz Jergle, Forum Söder
Sari Huusko, Gothia Forum

Innehåll

1. Sammanfattning	3
2. Bakgrund	4
2.1 Vad innebär satellitsitesmodellen?.....	7
Definitioner	7
2.2 Motivering till projektets genomförande	8
2.3 Syfte och mål	10
2.4 Kopplingar till andra projekt och verksamheter	11
2.5 Avgränsningar.....	12
3. Genomförande/Metod.....	12
3.1 Enkät- och intervjufrågor och övrig informationsinsamling.....	13
3.1.1 Urval av länder för enkätutskick och intervjuer	16
3.1.2 Urval av länder för kontakt med regulatoriska myndigheter.....	16
3.1.3 Urval av länder för kontakt med life science företag	16
3.1.4 Urval av länder för kontakt med studiestödjande funktioner	17
3.2 Identifiering av pilotstudie för projektet och medverkan vid ansökan om klinisk läkemedelsprövning samt planering av genomförande	17
3.3 Framtagning av stöddokument	18
4. Resultat	18
4.1 Delmål 1 och 2 - Erfarenhet av satellitsite-modellen i olika länder.....	18
4.1.1 Respons från life science-företag	19
4.1.2 Respons från verksamheter inom hälso- och sjukvården med erfarenhet av satellitsites-modell	21
4.1.3 Respons från regulatoriska myndigheter	26
4.2 Delmål 3 - Identifiera en pilotstudie som planerar att använda satellitsite31	
4.3 Delmål 4 och 5 - Medverka i framtagning av ansökan om klinisk läkemedelsprövning och planering av genomförande av pilotstudie med satellitsites	32
4.4 Delmål 6 - Dokumentera steg för steg behov och innehåll i stöddokument/processer i en klinisk prövning som använder satellitsite (pilotstudien)	34

5. Diskussion	36
5.1 Olika definitioner av satellitsite.....	36
5.2 Olika länder – life science-företag och studiestödjande funktioner	37
5.3 Olika länder - regulatoriska myndigheter	38
5.4 Pilotstudie	38
5.5 Stöddokument.....	39
6. Slutsatser och rekommendationer	40
7. Referenser.....	42
8. Bilagor	45

1. Sammanfattning

Decentraliserade moment har under de senaste åren diskuterats och applicerats i allt större omfattning i kliniska studier, för att uppnå förbättrade förutsättningar för patientinklusion. Att genomföra kliniska studier på ett mer decentraliserat sätt kan underlätta för försökspersoner att medverka i studier. Studiespecifika moment kan då utföras utanför det traditionella studiestället och bland annat med hjälp av digitala hjälpmedel. Det kan bidra till ett större upptagningsområde för studien och att flera kliniker kan medverka i genomförandet av studier.

I denna projektrapport presenteras en undersökning av satellitsites-modellens genomförbarhet i kliniska studier. Satellitsitesmodellen är en typ av decentralisering i genomförande av en klinisk studie. Arbetsmodellen möjliggör att specifika studiemoment, som till exempel screening, uppföljning eller extrabesök, kan genomföras på ett så kallat "satellitesite" - ett decentraliserat studieställe som avtalat bär ansvaret för omhändertagande av studiedeltagare och utförande av specifikt studiearbete.

Projektet har undersökt användningen av satellitsites utomlands, både inom life science-industrin, hälso- och sjukvård och akademien samt granskat hur regulatoriska myndigheter betraktar satellitsites i utvalda länder inom och utanför EU. Projektet har också dokumenterat behov av generiska processer för en klinisk studie, genom att följa planeringen av en pilotstudie steg för steg fram till uppstart.

Utifrån sammantagna lärdomar från pilotstudien, kontakterna med referensgruppen och övriga referenser samt information inhämtat från andra länders processer identifieras fyra områden där det är speciellt viktigt med tydlighet och anpassning för studier som genomförs med hjälp av satellitsites. Områdena är:

- Kommunikation mellan huvudsite och satellitesite
- Riskanalys specifikt med satellitsites i åtanke
- Upprättade avtal mellan huvudsite och satellitsites
- Anpassning och tillägg i studieprotokoll och ansökan till Läkemedelsverket.

Projektgruppen har tagit fram fyra stöddokument som kan underlätta och vägleda i användning av satellitsites-modellen i studier inom svensk hälso-och sjukvård, akademi och life science-sektorn.

Det finns förutsättningar för att genomföra kliniska studier med satellitsite-modell i Sverige. Om modellen är applicerbar är bland annat beroende på komplexiteten av studien.

De regulatoriska förutsättningarna för satellitsites-modellen är inte fullt kartlagda i Sverige och det råder osäkerhet kring vad som krävs för att sådana studier ska kunna anses ha uppfyllt kraven för ansvarig prövarens övergripande ansvar över studien i det fall studien är en tillståndspliktig prövning i enlighet med ICH-GCP. Det finns vägledning hos Läkemedelsverket och EMA (European Medicines Agency) för decentraliserade kliniska prövningar och även möjlighet att få regulatorisk rådgivning inför en planerad prövning.

Fler studier med decentraliserade moment kommer att generera mer kunskap och erfarenheter om hur processer för studiestöd för studier med satellitsites och flera vägledande dokument kan utvecklas framöver. När några kliniska prövningar med satellitsite-modell har inspekterats av Läkemedelsverket, eller deras motsvarighet i andra länder, kan sponsorerna och studieklinikerna få bekräftelse om de steg som vidtagits är tillräckliga för att uppfylla god klinisk sed (GCP) och övriga regulatoriska krav även inom decentraliserade kliniska prövningar och med satellitsites.

2. Bakgrund

Sverige har de senaste åren tappat sin framträdande position som forskningsnation gällande industriinitierade kliniska läkemedelsprövningar¹. Den globala konkurrensen om prövningar har ökat och antalet studieförfrågningar till Sverige har minskat. Allt fler kliniska prövningar görs idag på små subpopulationer inom specifika diagnoser. En förutsättning för att identifiera och inkludera tillräckligt antal studiedeltagare är att screena för deltagande utanför studieklinikens upptagningsområde och om möjligt, gärna nationellt. Den traditionella formen att utföra en klinisk prövning på en specifik sjukhusklinik eller inom en avgränsad specialitet gynnar inte förutsättningarna för detta. Att beredas möjlighet att delta i kliniska prövningar och akademiska kliniska studier i hela landet är viktigt och bidrar till en jämlik vård.

När man önskar inkludera många patienter i en klinisk studie tillämpas ofta principen för så kallade multicenterstudier². Då utför alla deltagande centra alla studierelaterade moment enligt studieprotokollet och har samma grundförutsättningar för att genomföra studien. Det finns behov av att kartlägga möjligheter och hinder för studier som utförs vid flera kliniker, enheter eller sjukvårdshuvudmän men som kan betraktas vara gjorda vid ett site³ (huvudsite

¹ En klinisk prövning är en undersökning som syftar till att till exempel upptäcka eller verifiera de kliniska, farmakologiska (vad läkemedel gör med kroppen) och farmakodynamiska (vad kroppen gör med läkemedel) effekterna av ett läkemedel.

² Klinisk studie som utförs vid ett flertal centra, till exempel kliniker eller sjukhus.

³ Studieceter, till exempel en klinik eller mottagning

med satellitsites). I dessa fall utför huvudsite och satellitsite(s) tillsammans de studierelaterade uppgifterna som ett center i studien. Modellen kan resultera i fler kliniska studier till fler patienter och medverkan av fler kliniker.

Satellitsites räknas som en specifik typ av decentraliserad studie. En decentraliserad studie (Decentralised Clinical Trial, DCT) innehåller moment som utförs utanför den traditionella studiekliniken och/eller där data samlas in på distans och innebär ofta att olika former av digitala hjälpmedel används. Fördelar som lyfts fram med dessa typer av studier är bland annat att patienter kan beredas möjlighet att delta oavsett var i landet de är bosatta, att det ska förenkla för patienterna att delta (kräver ingen resa/frånvaro från jobbet eller kortare resa/frånvaro) och att det ger en ökad möjlighet att genomföra prövningar i sällsynta sjukdomar, just för att man kan enklare inkludera de patienter som finns tillgängliga.

Satellitsites kan möjliggöra genomförande av studierelaterade arbetsuppgifter närmare patientens hem när komplett decentralisering inte är möjlig eller motiverad. Alla traditionella och decentraliserade studier kan använda sig av satellitsites-modellen för att få datainsamlingen och dokumentationen närmare patienten, och till exempel provtagning kan organiseras till ett satellitsite.

Tillämpning av satellitsites innebär att alla sites i en studie inte behöver vara likadana - alla behöver inte kunna göra alla studierelaterade moment. Detta upplägg ger flera kliniska forskare möjligheten att bli forskningsaktiva, fler inom vården kan lära sig att arbeta med kliniska studier och fler patienter har möjlighet att bli studiedeltagare

Projektets arbete bygger vidare på resultat från förstudien "Satellitsites" – göra det möjligt att dela studiearbete mellan olika sjukvårdshuvudmän, kliniker och enheter (1). Syftet med förstudien var att genomföra en omvärlds- och behovsanalys för satellitsites-modell, från hälso- och sjukvård-, studiedeltagare-, akademi- och life science-perspektivet. Förstudiens övergripande mål var att undersöka om det fanns möjligheter, behov och intresse för användning av satellitsites-modellen och om det var aktuellt att gå vidare i ett uppföljande projekt för att till exempel ta fram en modell för studier där studieupplägget medger möjligheten att utföra en del av studiearbetet på andra kliniker (satellitsites), och eventuella andra verktyg som identifierats under projektarbetet.

Resultat från förstudien kan sammanfattas med att den tidigare projektgruppen identifierade ett stort behov av mer kunskap om hur satellitsites-modellen tillämpas hos flertalet av intressenterna. Förstudiens resultat lyfte fram aspekter

så som vikten av kunskapsutbyte, sprida forskning till flera sjukvårdsinrättningar, en förutsättning för större rekrytering av studiedeltagare samt värdet för patienten. Patienterna som tillfrågades såg bara fördelar med att kunna delta i studier i högre utsträckning. Hinder för utveckling av satellitsites-modellen ansågs bland annat vara avsaknad av tydliga riktlinjer och processer.

Projektgruppen kunde inte heller identifiera specifika processbeskrivningar eller mallar för satellitsites-modellen. I diskussionerna med regionjurister kom inga direkta juridiska hinder fram. Regionjuristerna fick ge sin syn på fyra olika scenarier om huvudsite och satellitsites. Huvudsite och satellitsites fanns antingen inom en och samma huvudman eller hos olika huvudmän, och inom regioner eller hos region och privat vårdgivare. Juristerna från regionerna Västerbotten, Dalarna, Örebro, Östergötland och Skåne samt Umeå Universitet svarade. Tillfrågade region- och universitetsjurister uppfattar inte det befintliga regelverket eller lagrum i sig som hinder för modellen med satellitsites vad avser personuppgiftshantering, dela studiedata och samarbeta olika kliniker/regioner/privata vårdgivare emellan. De ser att det därmed finns en möjlighet att fortsätta skapa bättre förutsättningar för modellen framöver. Genom att upprättade avtal som krävs, samt till exempel specifikt belysa hur försäkringsfrågan hanteras när vårdgivaren inte omfattas av LÖF (regionernas ömsesidiga försäkringsgivare) eller LFF (Svenska Läkemedelsförsäkringen), kan man möjliggöra studiegenomförande.

Det fanns även synergieffekter med Läkemedelsverkets projekt med syfte att etablera förutsättningar för hur kliniska läkemedelsprövningar ska kunna genomföras decentraliserat och virtuellt⁴ i Sverige. Eftersom satellitsites är en typ av decentralisering av studier är det samma riktlinjer och vägledning som är tillämpbara som för DCT generellt. Projektet kunde därför byta information med Läkemedelsverket och luta sig mot de resultat som togs fram i Läkemedelsverkets projekt.

Företag och organisationer såg positivt på satellitsites-modellen men få använde det aktivt. Det fanns frågor kring säkerhet, kvalitet, kostnader och följsamhet till GCP⁵ samt juridiska aspekter.

⁴ De vanligaste ”virtuella komponenterna” i dessa kliniska prövningar är mobil teknologi, webbaserade patientdagböcker och bärbar teknologi/sensorer.

⁵ GCP = Good Clinical Practice, god forskningssed. En uppsättning detaljerade etiska och vetenskapliga kvalitetskrav för utformning, utförande, genomförande, monitorering, granskning, registrering, analys och rapportering av kliniska prövningar. Detta för att säkerställa att försökspersonernas rättigheter, säkerhet och välbefinnande är skyddade, och att de data som genereras är tillförlitliga och robusta.

Tillfrågade intressenter (referensgrupper och övriga referenser) var positiva till projektets satellitmodell och bekräftade projektets definition av satellitsites.

2.1. Vad innebär satellitsitesmodellen?

En klinisk studie kan definieras som en vetenskaplig studie på människor för att studera medicinska eller hälsorelaterade frågeställningar. I denna rapport omfattar termen kliniska studier alla typer av sådana vetenskapliga studier, inklusive kliniska läkemedelsprövningar.

Satellitsites är en typ av decentralisering i genomförandet av en klinisk studie. Satellitsitesmodellen möjliggör att något/några och/eller delar av studiebesöken (screening, uppföljning, extrabesök mm) kan genomföras på ett så kallat "satellitsite", som då bär ansvaret för omhändertagande av studiedeltagare och utförande av de specifikt avtalat studiearbete. Satellitsites-modellen är användbar i alla typer av kliniska studier.

Arbetsmodellen kan användas mellan:

- Olika kliniker inom ett och samma sjukhus.
- Olika enheter eller sjukhus inom samma sjukvårdshuvudman.
- Olika kliniker eller enheter utanför huvudsites sjukvårdshuvudman.
- Privat vårdgivare och något av ovanstående alternativ.
- Privata vårdgivare.

Definitioner

Förstudien tog fram definition för huvudsites och satellitsites.

Kliniska läkemedelsprövningar som genomförs med satellitsites ska kunna visa följsamhet till ICH-GCP. Andra typer av kliniska studier med satellitsites följer Helsingforsdeklarationen. Ansvarig prövare ska, i enlighet med ICH-GCP alltid ha förutsättningar att kunna ta det medicinska ansvaret för det som sker på satellitsites, och ansvarsfördelning i avtal mellan huvudsites och satellitsites(s).

Huvudsites:

Site som valts ut att delta i en klinisk studie. Har kompetens och resurser i form av huvudprövare (Principal Investigator, PI) och studieteam för att utföra de studierelaterade uppgifterna och/eller kompetens att avgöra lämpligheten hos valda satellitsites för de studierelaterade åtgärder dessa ska utföra. PI har alltid det övergripande ansvaret för studiedeltagarnas säkerhet, integritet och rättigheter (PI oversight). Huvudsites kan finnas inom offentlig hälso- och sjukvård, universitet eller hos privat vårdgivare.

Satellitesite:

Ett site som samarbetar med ett huvudsite enligt tydliga avtal och kommunikationsplaner. Ett satellitesite ska ha studiepersonal med erforderlig kompetens för att kunna utföra studierelaterade åtgärder utifrån respektive studies behov.

Dessa definitioner användes fortsatt i projektet.

2.2. Motivering till projektets genomförande

Idag finns vissa oklarheter angående vad som gäller när man genomför kliniska studier som involverar flera kliniker med delat ansvar mellan olika huvudmän⁶. Detta beror på att det saknas genomarbetade lösningar för att genomföra studierelaterade åtgärder utanför eller inom huvudmannen, det sjukhus eller vårdinrättning där studien i huvudsak bedrivs och där huvudprövare finns. Studierelaterade, patientcentrerade moment skulle exempelvis kunna göras på en hälso- eller vårdcentral eller mindre sjukhus, och man vill fortfarande betrakta att det som görs är inom samma "studiesite".

Förstudien visade att patienter enbart ser fördelar med satellitesites. Detta möjliggör deltagande i studier i större utsträckning i och med att patientbesöken i ökad omfattning kan göras närmare hemmet. Kortare restid och mindre påverkan på vardagen är fördelar, exempelvis i studier med tätare studiebesök genom att vara borta kortare tid från arbete och hem. De ekonomiska fördelarna med site nära hemmet lyftes. Även att undvika långa resor på grund av hälsoskäl var en viktig faktor.

Life science-industrin, hälso- och sjukvården samt akademiska forskare ser också väldigt många fördelar och möjligheter både för patienterna och för den kliniska forskningen och kliniska prövningarna. Rekrytering av patienter från alla delar av Sverige kunde underlättas med satellitmodellen. Ett generellt behov av patientcentrerade prövningar finns. Möjligheten att som patient delta i klinisk prövning bör inte begränsas av närhet till universitetssjukhus eller geografiskt life science-kluster, där flertalet prövningar genomförs idag. Forskning som bedrivs nära patienten ökar också chansen till ett mer representativt och jämlikt deltagande. Patienter som av till exempel hälsomässiga eller sociala skäl inte har möjlighet att resa till en studieklinik på annan ort kan delta i högre utsträckning.

⁶ En statlig myndighet eller en fysisk eller juridisk person i vars verksamhet forskningen utförs

För studier på grupper med ovanliga sjukdomar kan det, som beskrivs, också vara helt nödvändigt att patienter från stora delar av landet ges förutsättning att delta för att studien överhuvudtaget kan genomföras i Sverige.

Att delta i kliniska prövningar som satellitsite skulle också kunna vara ett första steg för kliniker som är ovana men nyfikna på klinisk forskning, exempelvis inom primärvård. Satellitsites kan stimulera till mer forskning i primärvård om ansvaret ej initialt är för stort (kan börja som satellitsite).

Med fördel skulle satellitsites-upplägget kunna kombineras med virtuella lösningar.

Satellitsites utanför större kliniker ökar intresset för kliniska studier. De stimulerar till forskningssamarbete mellan kliniker och sjukvårdshuvudmän. Detta skapar engagemang och en möjlighet för personal med lite forskningsvana att komma i kontakt med forskning och få utbildning och fortbildning. Det generella kritiska tänkandet ökar samt blir en ingång för nya kontaktvägar och samverkan för både prövare och forskningssjuksköterskor, vilket underlättar studiearbetet och skapar ett mervärde. Gamla konstellationer av forskargrupper kan utökas. Med satellitsites kan man fördela resurser och minska belastning på huvudsite och underlätta studiedeltagande för patienter och anhöriga.

Patientperspektivet lyftes också: fördelarna med tillgång till de senaste behandlingarna, att kunna rekrytera patienter med en jämnare geografisk fördelning över landet samt även göra forskning mer tillgänglig för primärvårdens patienter. Patienten kan få tillgång till nya behandlingar snabbare och få mer jämlik vård.

I några RRCT⁷ kan man inkludera deltagare från såväl små som stora sjukhus och då behövs en satellitsiteslösning. Men i vissa fall finns större kapacitet på vissa sjukhus men inte på andra och då kan en flexibilitet vara bra.

En ökad kvalitet av vården i Sverige generellt var en aspekt som lyftes upp, en fördelaktig fördelning av forskningsresurser över fler vårdinrättningar samt möjlighet att öka antalet studier i landet. Ekonomiska incitament nämndes också som en möjlighet. Att vara ett satellitsite i en studie resulterar i ett

⁷ Registerbaserade studier: Forskning där uppgifter från ett eller flera register som tillhandahålls av myndigheter eller andra organisationer används.

ekonomiskt inflöde som kan bidra till att kunna anställa ytterligare forskningssjuksköterskor som ger mer utrymme både inom forskning och den kliniska vardagen genom ökad personaltäthet. Modellen möjliggör kunskapsöverföring om diagnoser samt ger ökad förståelse för kliniska prövningar. Om fler kliniska studiecentra/kliniker skulle startas i Sverige och har de resurser/kunskap som krävs så skulle det finnas fler möjligheter till att genomföra kliniska studier med satellitsites i Sverige.

Projektgruppen för förstudien identifierade ett stort behov av att kunna tillämpa satellitsites-modell hos flertalet av de aktuella intressenterna. Projektgruppen rekommenderade därför starkt och önskade ett fortsatt utvecklingsprojekt för att förtydliga och förbättra satellitsites-modellen.

De identifierade behoven som projektgruppen lyfte fram som lämpliga för det nya projektet att arbeta med var till exempel:

- Processbeskrivningar
- Checklistor
- Kravspecifikation och mallar
- Att följa ett pilotprojekt, en klinisk läkemedelsprövning, som använder sig av satellitsites, som test av modellen i praktiken.

Projektgruppen tog fram en projektplan i samråd med ledningsgruppen i Kliniska Studier Sverige som utgick från resultat i förstudien med tillägg att ytterligare utforska satellitsites-modellen i andra länder, både hos life science-industrin, hälso- och sjukvård, akademien och regulatoriska myndigheter.

2.3. Syfte och mål

Projektets övergripande syfte och mål var att undersöka genomförbarhet av satellitsites-modell i kliniska studier och underlätta användning av satellitsites-modell inom svensk hälso- och sjukvård, akademi och life science-sektorn.

Projektets mål delades upp i sex delmål:

1. Undersöka användningen av satellitsites utomlands, inom life science industrin, hälso- och sjukvård och akademien.
2. Utforska hur regulatoriska myndigheter betraktar satellitsites inom utvalda länder inom och utanför EU.

3. Identifiera en pilotstudie (klinisk läkemedelsprövning) som planerar att använda sig av satellitsites.
4. Medverka i framtagning av ansökan om klinisk läkemedelsprövning till pilotstudie.
5. Medverka i planering av genomförande av pilotstudie på ett huvudsite och dess satellitsite(s).
6. Dokumentera steg för steg behov och innehåll i stöddokument/processer i en klinisk studie som använder sig av satellit-modellen (pilotstudien). I och med förlängning av projektiden inkluderades senare även färdigställande av innehållet i stöddokument.

2.4. Kopplingar till andra projekt och verksamheter

Projektet har beröringspunkter med Kliniska Studier Sveriges arbetsgrupp Samordnade studieförfrågningar (1), genomförda utvecklingssatsningen om kliniska studier i primärvården (1) och det arbete som initierats baserat på det regionalt och nationellt, samt genomförda utvecklingssatsningen webbaserad utbildning om klinisk forskning för icke-forskningsaktiv personal i hälso- och sjukvården (1) samt Läkemedelsverkets och Vinnovas projekt Decentraliserade och virtuella kliniska prövningar (2).

Resultaten från de ovan nämnda satsningarna har nyttjats i projektet på olika sätt:

- **Samordnade studieförfrågningar:** Genom spridning av studieförfrågningar till fler sites, och även då eventuella satellitsites eller huvudsites som ser möjligheten att genomföra studien med hjälp av satellitsites.
- **Kliniska studier i primärvården:** Genom att sprida intresset och möjligheten att delta i eller driva kliniska studier i primärvården, vilket leder till fler potentiella satellitsites.
- **Webbaserad utbildning om klinisk forskning:** Genom att utöka kunskapen om vikten av kliniska studier inom hälso- och sjukvården utöka intresse till forskning, vilket underlättar vägen för kliniker att på sikt möjligen bli satellitsites.
- **Läkemedelsverkets och Vinnovas genomförda projekt**
Decentraliserade och virtuella kliniska prövningar som underlättar för studier med virtuella inslag, som i sin tur kan använda satellitsites för studierelaterade uppgifter som inte går att genomföra på distans. Vice versa har satellitsites nytta av de decentraliserade och /eller virtuella verktyg och processer som görs tillgängliga.

2.5. Avgränsningar

Projektet inkluderade inte de nedan identifierade avgränsningarna:

- Utvärdera behov för utbildningar för studiepersonal samt personal som ger studiestöd.
- Eventuellt fortsatt arbete med nationell samordning och kommunikation med det identifierade stödbehovet inom noderna.
- Utforska om Kliniska Studier Sverige och de regionala noderna kan utgöra ett nav för nationell samordning i kunskap och stöd om satellitsites, och samverka i frågan med life-science industrin för nationell modell för satellitsites som fungerar för alla parter.

Då projektets genomförandetid förlängdes inkluderades avgränsningarna nedan att ingå i projektet:

- Arbeta vidare med de identifierade stöddokument och processer för satellitmodellen och det dokumenterade innehållet till dem för att ta fram stöddokument.
- Uppföljning av eventuella andra identifierade behov som kom fram i utvecklingsatsningen.

3. Genomförande/Metod

Studiedeltagare, akademien, hälso- och sjukvård samt life science-sektorn är primära intressenter för projektet, vilket identifierades redan vid planering av förstudien. De har en avgörande påverkan på projektet och deras behov motiverar främst genomförande av projektet. Kliniska Studier Sveriges regionala noder, medborgare, miljö och samhällsekonomi identifierades som sekundära intressenter. Av de sekundära intressenterna har regionala noder förväntningar på projektets genomförande, resultat och mål medan de övriga sekundära intressenterna har förväntningar på resultat och mål.

Arbetet har fokuserat på informationsinsamling och analys av data kopplat till projektets sex delmål. I detta projekt ingick delmål som förutsatte kontakter via enkätfrågor, intervjuer och omvärldsanalys via internetsökningar samt delmål som innebar möten med berörda parter där projektets frågeställningar diskuterades och information samlades in och sammanställdes i form av stödprocesser och mallar, vilket skulle bli den konkreta leveransen av projektet. Baserat på detta selekterades lämpliga organisationer, myndigheter och yrkesgrupper att kontakta bland primära intressenter och sekundär intressent regionala noder.

Projektets referensgrupp Läkemedelsverket (3), Lif (4), ASCRO (5) och NASTRO (6) samt övriga referenser SwedPedMed (7), regionjurister Region Västerbotten, universitetsjurister Umeå universitet samt ett antal av Lif:s medlemsföretag gav feedback till projektet under hela genomförandet i olika form.

3.1. Enkät- och intervjufrågor och övrig informationsinsamling

Informationsinsamling för delmål 1 och 2 genomfördes via e-post, videomöten och analys av webbplatser. De kontakter som skapades baserat på information som projektgruppen hade dels sedan förstudien, referensgrupperna och via de regionala nodernas studiestödjande funktioner, dels på grund av projektdeltagarnas egna breda kontaktnät inom området. Framtagning av mallar och stöddokument gjordes av projektgruppen i samarbete med pilotstudiens studiegrupp och referensgrupperna.

Enkät- och intervjufrågor togs fram av projektgruppen, se bilagorna 1-4. Frågorna formades för att få svar till projektets delmål ett och två, det vill säga undersöka användningen av satellitsites utomlands, både inom life science industrin, hälso- och sjukvård och akademien samt utforska hur regulatoriska myndigheter betraktar satellitsites inom utvalda länder.

Frågor och svar för enkäter var genomgående på engelska och intervjuer genomfördes både på engelska och svenska via Microsoft Teams. Om enkäten inte besvarades skickades en påminnelse efter några veckor. Projektgruppen har i rapporten översatt frågor, svar, titlar och myndigheters namn från engelska till svenska.

Sammanställning över genomförda intervjuer redovisas i tabell 1 nedan.

Tabell 1. Sammanställning över genomförda intervjuer i projektet.

Organisation	Land	Information om organisation	Profession
Trial Nation	Danmark	Nationell ingång för life science företag, patientorganisationer och kliniska forskare som vill finansiera, delta i och genomföra kliniska prövningar. Trial Nation består av åtta nationella kliniska centra, forskningsenheter, samt ett medicintekniskt center som	Koordinator *

Organisation	Land	Information om organisation	Profession
		säkerställer tillgång till ledande sjukhuskliniker	
GCP-enheten, Universitets-sjukhus, Odense	Danmark	GCP-enheter finns på fyra universitetssjukhus, är ingen myndighet utan en icke-kommersiell offentlig partner som stödjer forskare att genomföra kliniska prövningar så att dansk lag och GCP efterlevs. GCP-enheterna finns i Köpenhamn, Aalborg, Aarhus och Odense	Enhetschef
Urologkliniken Universitets-sjukhus, Aarhus	Danmark	Verksamhet inom hälso- och sjukvården med erfarenhet av satellitsites-modell	Koordinator för kliniska studier
Sektionen för etikkommittéer för medicinsk forskning	Danmark	Regulatorisk myndighet, Danmarks nationella centrum för etik	Särskild rådgivare
Prövningsenheten, Helsingforsregionens universitets-centralsjukhus	Finland	HUCS-institutet, Verksamhet inom hälso- och sjukvården med erfarenhet av satellitsites-modell	Chef
NorCRIN	Norge	Nationellt nätverk för forskningsstöd som består av landets sex universitetssjukhus	Projekt-koordinator **
Helse Vest RFH	Norge	Helse Vest RHF har ett koordinerande projekt uppdrag mellan de 4 hlsoregionerna att ta fram gemensamma överenskommelser om genomförande av decentraliserade kliniska studier (DCT)	Projekt-koordinator **
Kliniskt forskningsstöd Universitets-sjukhus, Oslo	Norge	Verksamhet inom hälso- och sjukvården med erfarenhet av satellitsites-modell	Rådgivare

Organisation	Land	Information om organisation	Profession
Kliniskt forskningsstöd universitets-sjukhus, Haukeland	Norge	Verksamhet inom hälso- och sjukvården med erfarenhet av satellitsites-modell	Teamledare **
Prövningsenhet, Uppsala universitet	Sverige	Verksamhet inom hälso- och sjukvården med erfarenhet av satellitsites-modell	Studiekoordinator på ett huvudsäte och medarbetare på ett satellitsäte
CRO-företag	Sverige	Ett privat Contract Research organisation (CRO)	Svensk konsult som har erfarenhet av frågeställningar kring studier av satellitsites-modell
Verband Forschender Arzneimittelhersteller VfA	Tyskland	Tyska motsvarigheten till Lif	Intervjuades EJ***

*samma person intervjuades för Trial Nation och GCP enheten universitetssjukhuset Odense.

** samma person intervjuades för NorCRIN, Helse Vest RFH och Haukeland universitetssjukhus

*** Kontakten i Tyskland intervjuades inte - samarbete endast för hälso- och sjukvården än så länge

I det fall myndigheter via enkätsvar och/eller intervjuer hänvisat till en hemsida och/eller dokument som specifikt handlar om satellitsites-modell och/eller decentraliserade studier har projektgruppen tagit del av den informationen men inte läst hänvisande dokument som är av generell karaktär för myndigheternas regler för kliniska prövningar.

Projektgruppen hade kontakt med regionjurister inom Region Västerbotten samt Umeå universitets jurister i arbetet med att ta fram stöddokument inför upprättande av avtal mellan huvudsäte och satellitsäte. Referensgruppen och övriga referenser gav feedback till alla stöddokument.

Projektgruppen tog även del av Kliniska Studier Sveriges rapport "Personuppgiftsansvar vid klinisk forskning" (1) och Läkemiddelsverkets "rapport från projekt decentraliserade studier" (2), ACT EU "Recommendation paper on

Decentralised elements in clinical trials" (8) samt deltog på informationsträff om decentraliserade studier anordnat av Läkemedelsverket 2022-06-09.

3.1.1 Urval av länder för enkätutskick och intervjuer

För att inhämta erfarenhet av satellitsites-modellen i andra länder valdes länder ut baserat på geografisk spridning inom och utanför EU samt med möjlighet att kommunicera på engelska. Projektgruppen bestämde att förutom våra grannländer ska det även ingå några länder inom och utanför Europa i omvärldsanalysen. Ett villkor var att kunna kommunicera på engelska. Urvalet resulterade i länder som projektgruppen ansåg kunde ha erfarenhet med satellitsites-modellen, alltså länder som liknar Sverige i befolkningstäthet och de länder som inte gör det, för att få en bredare uppfattning.

NorCRIN (ett nationellt nätverk i Norge för forskningsstöd som består av landets sex universitetssjukhus) (9) och Trial Nation (nationell ingång för life science företag, patientorganisationer och kliniska forskare som vill finansiera, delta i och genomföra kliniska prövningar i Danmark) (10) var sedan tidigare kända för projektgruppen och togs med i urvalet.

3.1.2 Urval av länder för kontakt med regulatoriska myndigheter

Det skickades ut 14 enkäter till ländernas motsvarighet till Etikprövningsmyndighet och Läkemedelsverk i Danmark (11, 12), Finland (13, 14), Island (15, 16), Norge (17, 18), Australien (19, 20), Storbritannien (21, 22) och USA (23). 13 av dessa svarade. Utöver dessa länder skickades enkäten till Etikprövningsmyndigheten i Sverige (24) men inte till Läkemedelsverket eftersom de ingick i projektets referensgrupp.

Projektgruppen valde att intervjua en särskild rådgivare, sektionen för etikkommittéer för medicinsk forskning, Danmarks nationella centrum för etik, efter enkätsvar från Danmarks etikprövningsmyndighet.

3.1.3 Urval av länder för kontakt med life science-företag

Läkemedelsindustriföreningen (Lif) tillfrågades om de hade vetskap om vilka länder som eventuellt arbetar enligt satellitsites-modellen. Lif nämnde USA, Spanien, Bayern i Tyskland, Norge och även ett svenskt CRO som bygger upp satellitsites-modell i Uppsala. Enkäter skickades även ut till nio läkemedelsföretag i Finland, Portugal och Sverige för att få hjälp med att identifiera om det finns erfarenhet av arbete enligt satellitsitesmodellen, vilket inte genererade några svar.

Via Lif kom projektgruppen även i kontakt med ett läkemedelsföretag i Sverige som planerade ansöka om godkännande för en klinisk prövning med satellitsite – och under projektiden fick prövningen godkänd och de hann även starta upp det. Ett life science-företag verksamt i Sverige som planerar för framtida studier med satellitsites engagerades i projektet via ASCRO.

3.1.4 Urval av länder för kontakt med studiestödjande funktioner

Enkäter skickades även ut till 23 personer inom sjukhus och forskningsenheter i Danmark, Finland, Island, Norge Portugal, Sverige, Tyskland, Australien och USA, samt till en forskare från Region Gävleborg som hade en lämplig kontakt i Storbritannien. De länder som svarade på enkäten var Finland, Danmark, Norge, Sverige och Tyskland varvid totalt sju personer från nio organisationer senare intervjuades av projektgruppen.

Ytterligare en intervju gjordes med en svensk konsult från ett CRO-företag som har erfarenhet av frågeställningar kring studier av satellitsites-modell.

3.2. Identifiering av pilotstudie för projektet och medverkan vid ansökan om klinisk läkemedelsprövning samt planering av genomförande

Baserat på resultat från förstudien samt den erfarenhet som projektgruppens medlemmar gemensamt besitter kring kliniska prövningar togs det fram en kravspecifikation över villkor som en pilotstudie i projektet behövde uppfylla, för att få fram så mycket information som möjligt som kunde generaliseras för de flesta typer av kliniska prövningar med satellitsites, se bilaga 5.

Kravspecifikation för pilotstudie. Parallellt arbetade projektgruppen även med att ta fram ett scenario för en teoretisk pilotstudie baserat på kravspecifikationen då det initialt var svårt att hitta en lämplig pilotstudie.

Projektgruppen hade kontakt med svenska representanter från två olika life science-företag som hade förslag på lämpliga pilotstudier för projektet. Av olika anledningar blev ingen av de föreslagna studierna aktuella.

Projektgruppen hade sedan möten med ett life science-företag i Sverige samt ASCRO för att kunna dela tankar och diskutera studier av satellitsites-modell.

Projektgruppen tog även kontakt via e-post och telefon med flera sponsorer/forskare i akademiska läkemedelsprövningar innan man hittade en lämplig pilotstudie.

Vid framtagning av ansökan om klinisk läkemedelsprövning hade projektgruppen frekventa möten med studiegruppen för pilotstudien och kunde på detta sätt följa ansökningsprocessen till Läkemedelsverket och arbetet med att ta fram kommunikationsplan, riskanalys och tilläggsansökan gällande satellitsite till Läkemedelsverket och ge återkoppling till det.

Starten av projektets pilotstudie blev fördröjd och den kunde inte följas under genomförandefasen.

Utvecklingsprojektet blev förlängt ett år från den ursprungliga planen. Detta dels för att kunna följa pilotstudien en längre tid då det dröjde tills en lämplig studie var identifierad, och man ville även ha möjlighet att följa studien under genomförandet. Tyvärr gick inte detta då studien fördröjdes av anledningar oberoende av projektgruppen eller studiegruppen. Förlängningen av projekttiden gav också möjlighet att färdigställa innehållet i stöddokument, som på det sättet kunde göras tillgängliga nästan direkt efter projekttidens slut.

3.3. Framtagning av stöddokument

Projektgruppen använde sig av erfarenheten från pilotstudiens uppstartsarbete med studiegruppen samt möten med Läkemedelsverket och life science-företag till att identifiera behov av stöddokument. Även arbete med de övriga delmålen, dvs kontakterna med life science-sektorn och studiestödjande funktioner samt läkemedelsmyndigheter i utvalda länder bidrog till underlag och information i stöddokument. Referensgrupperna och övriga referenser lämnade feedback till de framtagna utkasterna av dokumenten. Ett av företagen hade precis ansökt om en prövning med satellitsites-modellen vilket gjorde de speciellt lämpliga att ge återkoppling till projektgruppens arbete, och vissa andra företag hade också erfarenhet av decentraliserade kliniska prövningar.

4. Resultat

4.1. Delmål 1 och 2 - Erfarenhet av satellitsite-modellen i olika länder

Resultaten presenteras utifrån projektets delmål och enkät- och intervjusvar och där aktuellt, per land.

4.1.1 Respons från life science-företag

Ett life science-företag med verksamhet i USA och Spanien hade erfarenheter av satellitsites i dessa länder. De upplevde att det var svårt att hantera läkemedelsdistribution när de ville använda sig av satellitsites.

Tyska motsvarigheten till Lif (Verband Forschender Arzneimittelhersteller VfA) (25) informerade om en modell från Bayern, där sjukhusen i regionen hade startat ett samarbete och beslutat att vissa sjukhus ska vara behandlande sites i en studie med en ovanlig mutation, och den modellen planerades att användas även vid andra studier och klinisk forskning i framtiden.

Läkemedelsföretaget i Sverige med studie med satellitsites lyfte fram flera aspekter kring satellitsites.

Vid ansökningar till både Läkemedelsverket och Etikprövningsmyndigheten (numera en gemensam ansökan via CTIS⁸) behöver satellitprocessen beskrivas väl, i enlighet med råd för DCT på Läkemedelsverkets hemsida. I tillägg till protokollet beskrevs upplägget med satellitsites och nytta/risk – bedömning för användning av satellitsites i den specifika studien. Avtal fanns mellan alla parter – sponsor, huvudsite och satellitsite(s) (trepartsavtal). Vilka studierelaterade åtgärder som skulle genomföras på vilket site beskrevs tydligt. Avtal reglerade förutom ansvar och åtagande i studien även kommunikationsvägar och frekvens.

Logistik kring studieläkemedel kunde hanteras på olika sätt. Randomisering och dispensering av provningsläkemedel ingick i studien och gjordes av huvudsitet. Om läkemedelsinfusion skulle ingå med satellitsite inom samma region skulle detta vara möjligt om beredningskraven för provningsläkemedel kunde upprätthållas. Om läkemedelsinfusion skulle ingå med satellitsite i en annan region skulle detta vara möjligt och beredning av provningsläkemedel kunde antingen göras på satellitsite eller på huvudsite och skickas till satellitsite för infusion till patient. Om provningsläkemedel förbereddes vid satellitssite måste sponsorn skicka oförberett IMP till apoteket och alla krav för hantering av provningsläkemedel måste uppfyllas av både satellitsite och sponsorn. Om provningsläkemedel förbereddes på huvudsitet och skickades till satellitsite, måste huvudsite vara en del av "sjukhusapoteksfunktionen" på satellitsite. Annars kunde transport av förberett provningsläkemedel över regioner inte göras. Om förberedelsekraven för provningsläkemedel inte skulle kunna

⁸ Clinical Trial Information System (CTIS) är en gemensam webbportal och databas för kliniska provningar inom EU och länder som ingår i det europeiska ekonomiska samarbetsområdet (EES). CTIS används av sponsorer av kliniska provningar och täcker hela livscykeln för en klinisk provning.

upprätthållas eller om oförberedd provningsläkemedel inte skulle kunna skickas till en annan plats inom studien kunde kliniken inte ingå som satellitsite.

Ett svenskt CRO hade viss erfarenhet av studier med satellitsites. I en studie agerar de satellitsite åt ett annat site med annan huvudman. Deras roll i studien är främst att administrera intravenöst studieläkemedel vilket underlättar för patienterna som inte behöver åka så långt. Det har fungerat bra även om de har upplevt det mödosamt att olika studieloggar finns enbart på papper. Det skulle underlätta mycket om detta i större utsträckning låg digitalt. Ett annat exempel som detta CRO lyfter fram är en studie där de har haft flera av sina egna CRO-sites med i en studie i form av huvud- respektive satellitsite, men där externa CRO har varit involverade. Det har då varit svårare för dem att organisera uppsättningar av dokument med mera och har föranlett av de upplever det som onödigt dubbelarbete. De vill lyfta fram att det är viktigt att detta sätt att göra studier på går hand i hand med digitalisering där man exempelvis tillämpar elektronisk prävarpärm⁹.

En intervju med en konsult på ett CRO-företag, med lång erfarenhet från tidigare anställning på Läkemedelsverket, genomfördes. Resonemanget överensstämmer med den information som finns på hemsidan IRAS (Integrated Research Application System i Storbritannien) (27).

Nedan finns en sammanfattning av intervjun:

- Avtal av olika omfattning krävs beroende på de uppgifter som ska utföras i prövningen.
- Prövarens övergripande ansvar är detsamma oavsett om studiedeltagare finns inom regionen, utanför regionen eller på ett privatsjukhus.
- Vilken kompetens eller GCP-kunskap som krävs bedöms för respektive uppgift. GCP-kunskap behövs ej för till exempel, rutinprov för säkerhetsbedömning. Arbetsuppgifter på satellitsite är lämpligen sådana som utförs i rutinsjukvård, till exempel. rutinprov för säkerhetsbedömning och kontrollbesök för uppföljning av säkerhet. Satellitsite kan till exempel utföra provtagning men inte göra bedömning av resultaten. Om bedömning ska göras enligt protokollet ställs samma krav som på huvudsite.

⁹ Prävarpärm (Investigator Site File, ISF) innehåller alla väsentliga dokument för den aktuella prövningen på ett site

4.1.2 Respons från verksamheter inom hälso- och sjukvården med erfarenhet av satellitsites-modell

Erfarenhet av satellitsites-modellen i akademiska studier bland de tillfrågade länder finns i Danmark, Norge och Sverige.

Urologkliniken vid Aarhus universitetssjukhus i Danmark använder satellitsites-modellen vid akademiska studier, och de önskade att även life science-industrin skulle använda sig av denna modell i industriinitierade kliniska läkemedelsprövningar. Enheten deltar till exempel i en klinisk prövning som pågår på 15 sites i Danmark, varav tre sites är satellitsites. Prövningen har även tre huvudsites i Sverige och ett huvudsite på Island.

I Norge har Kliniskt forskningsstöd, Oslo universitetssjukhus, lång erfarenhet av satellitsites-modellen vid akademiska studier och även de önskar att life science-industrin ska börja använda denna modell.

En prövningsenhet inom Uppsala universitet, har erfarenhet av en decentraliserad nationell läkemedelsprövning inom endokrinologi. Uppsala (huvudsite) skickade intresseförfrågan till primärvårdsenheter som använder nationella diabetesregistret (NDRI). Projektgruppen ansåg att upplägget mer liknar en rent decentraliserad studie/remitterande klinik än en studie med satellitsites, men valde att inkludera studien i resultaten då den har digitala och regulatoriska lösningar som är av intresse för projektet.

Enligt projektets definition används inte satellitsites-modell i studier på prövningsenheten vid Helsingforsregionens universitetscentralsjukhus (HUCS-institutet) i Finland. I multicenterstudier definierar de medverkande sites som subsites med samma krav på medarbetare och utbildning som ett huvudsite, varför svaren inte togs med i sammanställningen.

Svaren redovisas fördelat utifrån olika steg i studieprocessen.

Hantering av förfrågan och initiering av satellitsitesmodell

Urologkliniken på Aarhus universitetssjukhus påpekade vikten av att vara tydlig i ansökan om att den planerade studier är av satellitsites-modell. Initieringsmöten sker alltid med huvudsite, och mindre studiemöten arrangeras med satellitsites. Kliniskt forskningsstöd, Oslo universitetssjukhus, beskriver att initieringsmöten framför allt genomförs på huvudsite i de fall då bara få patienter planeras inkluderas på satellitsites.

Avtal

De länder som projektgruppen har varit i kontakt med har specifika avtal mellan huvudsite och satellitsite. Specifika uppgifter som fanns med i avtalen var till exempel ansvar, ersättning, personuppgiftshantering, försäkring, sekretess, fakturering, tidsplan och kontaktuppgifter.

Vid urologkliniken på Aarhus universitetssjukhus anges i huvudavtalet med sponsor om satellitsites ingår i studien. Inga enskilda avtal krävs om huvudsite och satellitsite finns inom samma region med gemensam ansvarig chef. GCP-enheten vid Odense universitetssjukhus påpekade att det är svårt att bedöma hur detaljerat ett avtal bör vara men viktigt att det tydligt framgår hur till exempel allvarliga händelser (Serious Breaches) hanteras. Enligt Trial Nation, Danmark, måste deltagande sites, oavsett om det är huvudsite eller satellitsite, ha egna avtal med sponsor.

NorCRIN har enkla avtal/ramavtal som kan användas mellan huvudsite och satellitsites. En juristgrupp ska ta fram en uppdaterad mall för avtal under 2023.

Prövningsenheten inom Uppsala universitet har som huvudsite avtal med alla satellitsites som deltar i studien. I dessa avtal regleras tidsplan, ersättning, antal patienter, försäkring, ansvarsfördelning, personuppgiftshantering, sekretess, fakturering och kontaktperson.

Kommunikation

Kommunikation mellan huvudsite och satellitsite sköts via studiekoordinator på huvudsite på urologkliniken på Aarhus universitetssjukhus och inkluderar till exempel uppföljning av studiens genomförande, inklusionstakt och säkerhetsrapportering. Universitetssjukhus. Enligt Trial Nation beror det på hur mycket studierelaterade uppgifter ett satellitsite gör som är avgörande för hur mycket information de behöver.

Enligt både NorCRIN och Kliniskt forskningsstöd, Oslo universitetssjukhus, ser behovet av kommunikation olika ut beroende på studiens upplägg. Antingen frekventa avstämningar mellan huvudsite och satellitsite eller så arbetar ansvarig prövare på båda sjukhusen. Ett annat tillvägagångssätt är att alla data registreras i eCRF¹⁰, som ansvarig prövare har åtkomst till. Tillgång till data är enklare att lösa när satellitsite befinner sig inom samma region som huvudsite och man använder samma journalsystem. Norge planerar att införa en nationell patientöversikt 2024. Man ser utmaningar i att det inte finns information

¹⁰ eCRF är elektronisk datainsamlingsformulär för studiedata.

tillgänglig på nationell nivå i journalsystemet, i dagsläget kan man inte se till exempel om patienten ingår i en läkemedelsprövning. Det finns inga speciella kommunikationsplaner utan kommunikation sker på samma sätt som övrig rapportering inom vården.

Samtycke

På urologkliniken på Aarhus universitetssjukhus sker inhämtning av samtycke på huvudsite då initieringsbesöket i den berörda studien genomförs där.

I Norge utförs enligt NorCRIN samtyckesprocessen på huvudsite eller digitalt via helsenorge.no (26) som liknar 1177.se i Sverige och signering via BankID. Man kan även välja att skicka signerade samtycken via post mellan satellitsite och huvudsite.

Monitorering

Monitorering utförs i första hand på huvudsite enligt GCP-enheten vid Odense universitetssjukhus och NorCRIN, och efter ställningstagande även på satellitsite. Det är även en kostnadsfråga att monitorera alla satellitsites. Under pandemin har bland annat NorCRIN och Trial Nation använt sig av monitorering på distans på satellitsites men Trial Nation ansåg att denna lösning inte är helt optimal på grund av begränsad tillgång till studiedata. Monitorering på satellitsites sker enligt riskbedömning och överenskommelse med sponsorn. Många sponsorer i de tillfrågade länder har blivit mer vana vid monitorering på distans under pandemin.

Datadelning

Datadelning kan bli aktuellt för att huvudrövaren kan ha övergripande översyn över studien samt vid monitorering.

På Urologkliniken vid Aarhus universitetssjukhus finns inga hinder för datadelning mellan huvudsite och satellitsite då verksamheterna är inom samma region med samma journalsystem och ansvarig chef.

Vid kliniskt forskningsstöd, Oslo universitetssjukhus, har ansvarig prövare inte tillgång till journaler från andra kliniker utan enbart utskrifter eller epikriser.

I Sverige på prövningsenheten inom Uppsala universitet inhämtar ansvariga forskare data från nationella patientöversikten i de fall patienten givit sitt samtycke till det.

Logistik av läkemedel och studiematerial

Enligt Trial Nation levereras prövningsläkemedel till både huvudsite och satellitsites. Det är inte tillåtet att skicka prövningsläkemedel direkt från sponsor till klinik. Huvudprövaren kan ansvara för att prövningsläkemedel skickas antingen till satellitsite, hem till patient eller till ett för patienten närliggande apotek. Mottagande av prövningsläkemedel i hemmet föregås av mycket noggrann mottagandeprocédur och dokumentation.

Enligt NorCRIN kan prövningsläkemedel skickas från huvudsite till satellitsite och sponsor tar beslut om detta i varje enskild prövning. Huvudsite randomiserar försökspersonen och därefter skickas prövningsläkemedel från sjukhusapoteket på huvudsite till satellitsite för varje enskild försöksperson. Sponsor måste alltid ha importlicens för att leverera prövningsläkemedel på grund av att Norge inte är med i EU.

Vid prövningsenheten inom Uppsala universitet skrevs prövningsläkemedlet ut på recept. Detta var möjligt då prövningsläkemedlet var en i Sverige godkänd medicinsk produkt. I Sverige kan man skicka prövningsläkemedel hem till försöksperson och likt Danmark föregås mottagande av prövningsläkemedel i hemmet av mycket noggrann mottagandeprocédur och dokumentation. Vid skickning av prövningsläkemedel mellan sjukhus måste hanteringen ske av sjukhusapoteksfunktion. Beroende på var studiesite ligger, inom ett sjukhus eller i primärvården gäller olika regler för hur sjukhusapotekets roll ser ut och hur studieläkemedel får skickas till studiesite. För de studier som använder centralapotek kan det orsaka svårigheter att skicka studieläkemedel till ett satellitsite på grund av företagets elektroniska tilldelningssystem som inte accepterar fler än ett apotek för ett site Även prövningens design, om prövningsläkemedlet ska hanteras blindat av en eller flera deltagande parter, försvårar hanteringen.

Arkivering

På urologkliniken på Aarhus universitetssjukhus och prövningsenheten inom Uppsala universitet sker arkivering på huvudsite.

I Norge pågick utredning bland GCP-inspektörerna angående vad som ska finnas arkiverat på ett satellitsite.

Utbildning

På urologkliniken på Aarhus universitetssjukhus ges utbildning, på både satellitsites och huvudsite, i GCP, eCRF och studieprotokoll. Kopior på delegeringsloggar förvaras i prövarpärm på satellitsite.

Kliniskt forskningsstöd, Oslo universitetssjukhus ger GCP-utbildningar på den nivå som krävs för de uppgifter som ska utföras. Anpassade hybridlösningar av GCP-utbildningar, så kallade "mini-GCP-kurser", gör det lättare för regionerna att delta i kliniska prövningar.

Vid prövningsenheten inom Uppsala universitet krävdes ingen GCP-utbildning då de i om att de arbetade enligt klinisk rutin. Generellt gäller samma krav på GCP för DCT-studier som för alla kliniska prövningar.

Övrig relevant information som kom fram under intervjuer

NorCRIN påpekade att incitament att ingå som satellitsite är en viktig fråga för dessa sites. Det ska finnas tydlig nytta för klinikens patienter och personal att medverka i prövningen. GCP-utbildningar kan anpassas efter behovet. Studieuppgifter får inte delegeras till medarbetare utanför egna kliniken. Enbart tränad personal får registrera biverkningar och de påpekar vikten av att registrera biverkningar även i icke-läkemedelsstudier.

Sammanfattning av rapporterade fördelar och nackdelar med satellitsites-modell

De som intervjuades var över lag positiva till att använda sig av satellitsites-modellen.

En fördel med satellitsites är att fler försökspersoner kan bli aktuella för studier. Dessutom kan monitoreringskostnaderna minskas genom att viss monitorering kan utföras på distans utifrån riskbaserat synsätt.

GCP-enheten vid Odense universitetssjukhus nämnde att det finns en risk att satellitsites inte får information om eventuella ändringar av protokoll eller studieprocedurer samt att personalen på satellitsites inte tränas korrekt i studieprocedurer när ansvarig prövare saknas på site.

Prövningsenheten inom Uppsala universitet tog upp att det var tidsödande att hitta hälso- och vårdcentraler som har tid och intresse av att delta. Forskarna önskade mer stöd i de regulatoriska delarna, exempelvis åtkomst till journaluppgifter, hur avtal ska skrivas eller möjligheten att diskutera genomförandeförslag.

Kliniskt forskningsstöd, Oslo universitetssjukhus nämnde att det i Norge finns svårigheter att arbeta enligt satellitsites-modell. Svårast är beskrivningen av satellitsite i prövningsprotokollet. Om prövningsprotokollet är från ett annat land skrivs en bilaga till protokollet (country specific amendment).

4.1.3 Respons från regulatoriska myndigheter

De flesta av de tillfrågade myndigheterna svarade att de hade begränsad erfarenhet av studier med satellitsites. Alla kände dock igen projektgruppens definition av satellitsite. Etikprövningsmyndigheterna hade generellt mindre erfarenhet än ländernas motsvarigheter till Läkemedelsverket. Mest erfarenhet i jämförelse med de andra tillfrågade har både etik- och läkemedelsmyndigheterna i Danmark.

De myndigheter där svaren inte presenteras nedan svarade att de inte hade någon specifik erfarenhet av satellitsites, men gav generella svar kring definition för satellitsite, synpunkter på huvudprövarens övergripande ansvar och vad en ansökan bör innehålla. Deras feedback har beaktats i rapportens diskussionsdel. I vissa fall hänvisades projektgruppen vidare till en annan myndighet eller organisation och resultaten därifrån presenteras i resultatdelen. En kort sammanfattning och beskrivning av de dokument och hemsidor som myndigheterna hänvisade till finns presenterat under respektive land.

Resultat presenteras grupperat efter frågorna i enkäten.

Myndigheternas erfarenhet av satellitsites

Danmark

Sektionen för medicinska forskningsetiska kommittén hade viss erfarenhet av decentraliserade prövningar och satellitsites, som hade handlagts och godkänts av de regionala etikkommittéerna.

Även det danska läkemedelsverket (Lægemiddelstyrelsen, Danish Medicines Agency, DMA) hade viss erfarenhet av att handlägga kliniska prövningar med satellitsite.

Finland

Nationella kommittén för medicinsk forskningsetik (Tukija) hade begränsad erfarenhet av satellitsites och hanterar endast en del av ansökningar om kliniska prövningar då de flesta handläggs av regionala etikkommittéer. Läkemedelsverket (FIMEA) hänvisade till den etiska granskningen av läkemedelsprövningar, som till största delen görs av Tukija. Deras exempel på satellitsite-studier är inte applicerbara enligt projektgruppens definition utan beskriver studier där individuella procedurer utförts utanför site via avtal.

Anpassning av ansökningsformulär till studier med satellitsites

Ansökningsformulär för kliniska prövningar hade inte anpassats specifikt för satellitsites behov hos de tillfrågade myndigheterna.

Beskrivning av satellitsites-modellen vid ansökningsproceduren till myndigheterna, och om särskilda dokument och riktlinjer finns för ansökan om klinisk prövning med satellitsites

Danmark

I Danmark måste den sökande informera DMA och de medicinska forskningsetiska kommittéerna om de har för avsikt att skicka in en ansökan för en decentraliserad klinisk prövning. Sponsorn skickar in ansökningar enligt det vanliga regelverket, där de decentraliserade komponenterna beskrivs och kompletterande information bifogas.

Sektionen för medicinska forskningsetiska kommittén införde den 31 jan 2023 ett experimentellt system för att möjliggöra decentraliserade processer för informerat samtycke inom specifika ramar. Endast låginterventionsprövningar med låg risk får delta. Syftet är att samla kunskap och utvärdera decentraliserade processer för informerat samtycke, eftersom den tillgängliga informationen är alltför knapp. För övrigt skulle den danska lagstiftningen angående kliniska läkemedelsprövningar uppdateras inom kort avseende decentraliserade kliniska prövningar. Slutligen informerade den medicinska forskningsetiska kommittén om en publikation som tagits fram av Trial Nation, som syftar till att informera, inspirera och bjuda in till ytterligare dialog om DCT i Danmark.

I Danmark finns inga specifika etikansökningsdokument eller standardprocesser för den etiska utvärderingen av en prövning med satellitsites eller decentraliserad prövning. Bedömningen fokuserar på det som är betydelsefullt för försökspersonen, såsom rekrytering, informerat samtycke och riskvärdering. De viktigaste frågorna finns beskrivna i vägledningsdokumentet, som är ett komplement till vägledningen från DMA: "The Danish Medicines Agency's guidance on the implementation of decentralised elements in clinical trials with medicinal products". I allmänhet betraktas inte decentraliserade aktiviteter annorlunda än övriga aktiviteter i kliniska prövningar, eftersom alla måste följa relevant lagstiftning, ICH GCP och Dataskyddsförordningen.

DMA ansåg att de viktigaste aspekterna för en prövning med satellitsites är korrekta avtal och att ansvarig prövares övergripande ansvar är noggrant

beskrivet i prövningsprotokollet. I vägledningsdokumentet "The Danish Medicines Agency's guidance on the implementation of decentralised elements in clinical trials with medicinal products", kan man läsa om detta och om den extra information som behövs i ansökningsdokumenten.

Projektgruppen intervjuade Special Advisor, Section for the Medical Research Ethics Committees, Danish National Center for Ethics som beskrev att det är viktigt att tänka om decentralisering eller satellitsites är möjlig utifrån studiens upplägg. De anser att risk/nytta analysen generellt är otillräckligt beskriven i många kliniska studier.

Finland

Tukija hade inga krav på särskilda ansökningsdokument. Inte heller FIMEA hade några specifika dokument för prövningar som innehåller satellitsite, men gav exempel på information som måste ingå i protokollet eller i separata dokument såsom detaljerade beskrivningar av studiespecifika procedurer på satellitsite, vilken personal som skulle involveras och hur de skulle tränas samt vikten av kommunikation med huvudprövare.

Sverige

Svenska Etikprövningsmyndigheten (EPM) gav ett generellt svar att kliniska prövningar med satellitsites prövas på sedvanligt sätt enligt etikprövningslagen.

Läkemedelsverket driver frågan om decentraliserade kliniska prövningar och deras genomförande i Sverige.

Läkemedelsverket genomförde under åren 2020–2021 en förstudie och ett efterföljande projekt om patientcentrerade, decentraliserade och virtuella kliniska prövningar. Syftet var att etablera förutsättningar för hur kliniska läkemedelsprövningar ska kunna genomföras decentraliserat i Sverige. Arbetet har delfinansierats av Vinnova (28). Den erfarenhet som finns om decentraliserade kliniska prövningar hos Läkemedelsverket har dokumenterats i projektet där fem tillståndspliktiga kliniska läkemedelsprövningar med decentraliserade moment följdes. Vilka moment som godkänts av Läkemedelsverket och den praktiska erfarenhet som sponsor, prövare och annan studiepersonal har av dess genomförande finns översiktligt dokumenterat. Ett av projekten tittade närmare på distansbesök inom ramen för prövningen.

Läkemedelsverket ser ett värde i att studier kan genomföras med upplägg som liknar den verkliga vården och att så många som möjligt kan delta i studier trots långa avstånd.

Decentraliserade studier kan vara både dyrare, krångligare och logistiskt utmanande men samtidigt effektiva med möjlighet till fler studiedeltagare från ett större geografiskt område.

Satellitesites betraktas av Läkemedelsverket, så som andra tillfrågade myndigheter, som en typ av decentralisering. Erfarenheterna från de genomförda projekten presenteras på Läkemedelsverkets hemsida, där även mer stöd och information kring genomförande av kliniska prövningar med decentraliserade moment finns. Läkemedelsverkets rekommendation till sponsorer är att när DCT planeras bokas ett rådgivande möte med dem i planeringsfasen för att säkerställa att ansökan blir så komplett som möjligt. Förutom vetenskaplig rådgivning, tillhandahåller Läkemedelsverket regulatorisk vägledning kring decentraliserade moment i kliniska prövningar.

EU

Läkemedelsverket ingår i den EU-gruppering som i december 2022 publicerade "Recommendation paper on Decentralised elements in clinical trials". Dokumentet är framtaget som en del av ACT EU och syftar till ett harmoniserat synsätt på DCT inom EU. Det återfinns på EU-kommissionens hemsida Eudralex(8).

Australien

Både läkemedelsmyndigheten Therapeutic Goods Administration (TGA) och National Health and Medical Research Council (NHMRC) svarade på enkäten.

Det finns ingen central etikprövningsmyndighet i Australien. Etikprövning (och riktlinjer till klinikerna) utförs av enskilda institutionsbaserade (eller oberoende) etiska kommittéer för forskning på människor (HREC) i enlighet med NHMRC:s "National Statement on Ethical Conduct in Human Research, 2007" (uppdaterad 2018) och policykrav i australiska jurisdiktioner (dvs. delstater och territorier).

Båda myndigheterna hänvisade till sina regulatoriska dokument angående studier under Covid-19 pandemin och Standard Operating Procedures (skriftliga instruktioner) för genomförande av kliniska prövningar som tagits fram 2020 i samverkan mellan TGA och NHMRC. De skriftliga instruktionerna baserar sig på Good Clinical Practice ICH E6 (R2) och innehåller även flera mallar (appendices) som kan användas i studieplanering och genomförande. Dokumenten har tagits fram för att underlätta för standardiserade processer och etikansökningar specifikt för studier med satellitesites och de så kallade "teletrials". Teletrials är studier som tillämpar telemedicin, det vill säga medicinsk vård på distans genom användning av kommunikations- och informationsteknologi. Dessa studier bör använda sig av de skriftliga

instruktioners definition av Supervision Plan i kommunikation mellan huvudsite och satellitsites.

Supervision plan ger ett ramverk för tilldelning och delegering av uppgifter och funktioner. Mallen återspeglar behovet av övervakning av de flesta kliniska prövningsaktiviteter som utförs på satellitsite. Prövare (PI) bör utveckla rutiner för att granska och dokumentera utförandet av delegerade uppgifter (till exempel observation av utförandet av utvalda bedömningar). PI hänvisas också ta del av TransCelerate Oversight Informations-program, som beskriver grundläggande komponenter som är relevanta för ansvarig prövares övergripande ansvar av kliniska prövningar (29).

Satellitsites är enligt TGA mest relevanta för etikprövningsprocessen. I etikansökan måste det anges att prövningen kan genomföras med hjälp av telemedicin och satellitsites, om tillämpligt, och att processen för informerat samtycke och/eller vissa eller alla bedömningar i studien kommer att genomföras med hjälp av telemedicin, fysiskt möte eller en kombination av båda.

Studieprotokoll ska också innehålla uppgifter om hur studien kommer att genomföras (till exempel hur besök, bedömningar, insamling av data och medicinska konsultationer kommer att genomföras, dvs. ansikte mot ansikte eller via telemedicin eller en kombination av båda), en beskrivning av lagring och hantering av studieläkemedel (till exempel lagerhållning på huvudsite och skickning till satellitsite när det finns en lämplig deltagare där eller satellitsites som har lämpliga lokaler och processer på plats sköter lagerhållning själva), vissa funktioner som huvudprövare har vid val av site, lagring och hantering av laborieprover, hantering av annat material som rör prövningen, beskrivning av roller och ansvarsområden för personalen på sites.

Storbritannien

Det brittiska läkemedelsverket Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) och Health Research Authority (HRA) hade inga specifika riktlinjer för satellitsite utan hänvisade till det vägledande dokument med tydliga definitioner och exempel som finns i ansökningsportalen Integrated Research Application System (IRAS).

Enligt dokumentet ska en riskbedömning genomföras av sponsorn för att bedöma behov av ansvarig prövare på site eller om ansvaret kan utföras på distans. Riskbedömningen bör beakta interventionen, kritiska parametrar och huruvida de studiespecifika uppgifterna utförs i rutinsjukvård eller ingår i organisationens vårdkompetens.

I ansvarig prövares uppgifter ingår delegering av uppgifter både till personalen på huvudsäte och till en kontaktperson på satellitsäte. Ansvarig prövare ska på förhand planera och dokumentera hur all kontakt och medverkan på satellitsäte ska ske utifrån en riskbedömning, till exempel regelbundna protokollförda möten och vara tillgänglig för rådgivning och stöd. Detta ska också beskrivas i avtal mellan ansvarig prövare och satellitsäte.

USA

Center for Drug Evaluation and Research (CDER) inom Food and Drug Administration (FDA) gav ett generellt svar om att det bör finnas en ansvarig prövare på varje prövningssäte med övergripande ansvar. Om det finns en medprövare på prövningssäte ska denne kommunicera direkt med ansvarig prövare, som i sin tur har det yttersta ansvaret för att prövningsuppgifterna utförs korrekt och skulle, om nödvändigt, kunna avsluta medprövarens medverkan i prövningen. Övergripande ansvaret för genomförandet av prövningen kan aldrig delegeras till medprövare utan kvarstår hos den ansvariga prövaren.

Prövaren ska ha tillräckligt med tid för att på ett korrekt sätt genomföra och ha uppsikt över den kliniska prövningen. Nivån på kontrollen ska vara anpassad beroende på studiepersonalen, prövningens natur och de berörda försökspersonerna. Enligt FDA:s erfarenhet kan följande faktorer påverka en prövares förmåga att tillhandahålla adekvat kontroll av genomförandet av en pågående klinisk prövning: oerfaren prövningspersonal - ansträngande arbetsbelastning för prövningspersonalen - komplexa kliniska prövningar (t.ex. många prövningsrelaterade åtgärder, stora mängder insamlade data) - stort antal försökspersoner på ett säte - en prövningspopulation som är allvarligt sjuk - genomförande av flera studier samtidigt - genomförande av en studie utanför säte (t.ex. off-site) - genomförande av en studie på flera säten under överinseende av en enda prövare, särskilt när dessa säten inte ligger i närheten av varandra.

CDER hänvisade även till sitt vägledande dokument "Investigator Responsibilities — Protecting the Rights, Safety, and Welfare of Study Subjects".

4.2. Delmål 3 - Identifiera en pilotstudie som planerar att använda satellitsäte

Projektgruppen var i kontakt med ett flertal akademiska prövare i flera noder inom Kliniska Studier Sverige samt ett antal life science-företag i Sverige. Detta beskrivs i metoddelen av rapporten.

Det dröjde dock innan en potentiell pilotstudie kunde identifieras. Kliniskt forskningscentrum i Umeå som är en del av Forum Norr fick förfrågan att ge studiestöd till en planerad akademisk klinisk prövning inom onkologi. Den ansvariga prövaren i Sverige hade som mål av att kunna inkludera hela norra sjukvårdsregionens patienter i prövningen. Prövningen identifierades som en potentiell kandidat till pilotstudie och den uppfyllde de flesta av kravspecifikationens villkor.

Prövningen uppfyllde inte följande krav: avsaknad av satellitsites inom övriga noder, inget avtal mellan sponsor och satellitsites samt ingen specifik logistik för hantering av prövningsläkemedel eftersom enbart godkända läkemedel skulle administreras av sjukvårdspersonalen enligt klinisk praxis. Projektgruppen bedömde att dessa brister skulle kunna kompenseras med kontakter som etablerats med life science sektorn och information som kunde samlas in den vägen.

Den ansvariga prövaren samt studiens akademiska sponsor i ett annat EU-land var intresserade av att medverka i utvecklingsprojektet och samarbetet inleddes. En kommunikationsplan mellan studieteam (ansvarig prövare med klinikpersonal och studiestödpersonal från KFC Umeå) och projektgruppen upprättades. Syftet med kommunikationsplanen var att säkerställa att projektgruppen och studieteamet kunde utbyta relevant information sinsemellan på ett effektivt och ändamålsenligt sätt gällande de decentraliserade klinikerna/satellitsites. För projektgruppen var det viktigt att få tillgång till mallar och dokument gällande användning av satellitsites och även kunna publicera information gällande satellitsitesmodell i studien. Projektgruppens roll var att observera och vid relevanta delar ge råd och rådfråga studiegruppen men inte att delta aktivt i planeringen eller genomförande av studien.

4.3. Delmål 4 och 5 - Medverka i framtagning av ansökan om klinisk läkemedelsprövning och planering av genomförande av pilotstudie med satellitsites

Projektgruppen hade regelbundna möten med studiegruppen eller delar av det gällande planeringen av ansökan till Läkemedelsverket för pilotstudien. Projektgruppen deltog även i ett rådgivande möte som studiegruppen hade med Läkemedelsverket.

I mötet diskuterades till exempel:

- Beskrivning av risk/nytta bedömning i ett nationellt appendix, specifikt för Sverige, ett enklare förfarande än ett tillägg i protokollets löptext. I fråga

om multinationella studier är detta också ett förfarande som många sponsorer föredrar då protokollet skall användas i flera länder. I bilaga kan man beskriva nationella ändringar som avviker sig av/ är tillägg till studieprotokollet.

- Att det som inte står i lagtext bör regleras i avtal i studien. I pilotstudien är Umeå universitetssjukhus ett huvudsäte och de övriga sjukhusen i Norra sjukvårdsregionen satellitsites utan egna prövare. Sponsor har avtal med huvudprövare som i sin tur har avtal med satellitsites och övervakar satellitsites som ska följa upp och genomföra studierelaterade uppgifter enligt protokoll.
- Studiens genomförande med satellitsites. Huvudprövare måste säkerställa att GCP, dokumentation, avtal, datainsamling med mera fungerar på satellitsites. Det är mycket viktigt med dialog kring patienten och detta utgör en stor del av huvudansvarige prövarens övergripande ansvar (PI oversight). Huvudprövare måste kunna stötta behandlande läkare som har det medicinska ansvaret för behandling av patient på respektive hemsjukhus. En annan läkare än den behandlande läkaren, om så är tillämpligt, kan ha det medicinska ansvaret för genomförandet av protokoll och insikt och kunskap i studien. Huvudprövaren är ansvarig att studien med det decentraliserade upplägget kan leverera pålitliga resultat.
- Att vid ansökan måste man kunna motivera tydligt till Läkemedelsverket att säkerheten kring den kliniska prövningen fungerar. Alla parter i studien måste tränas/utbildas för sin uppgift och den som tar emot en delegering av huvudprövare måste förstå den. Läkemedelsverket förespråkar tydlighet.
- Att alla på satellitsite måste ha GCP-utbildning som är relevant för den del av prövningen som de är involverade i, och träning ska dokumenteras i träningslogg. Om man enbart genomför till exempel en studiespecifik provtagning (som inte tillhör klinisk praxis) så kan det räcka att man står med på träningslogg, och behöver då inte en GCP-utbildning.
- Att det kan vara bra med ett "start-kit" med alla de uppgifter och dokument som varje satellitsite i studien behöver gå igenom, som hjälp för att kunna utföra studien.
- Att monitorering ska genomföras på samma grunder som i en traditionell prövning, och det ska finnas en riskbaserad monitoreringsplan.
- Att då det handlar om ett studiesite så gäller en file för en huvudprövare inklusive satellitsites.

Projektgruppen och studiegruppen hade utbyte av varandra under framtagning av ansökningsdokumentationen, och efter studien blev godkänd även kring de olika studierelaterade dokumenten som togs fram för huvudsite och satellitsites.

Dessa aktiviteter bidrog till framtagande av stöddokument som beskrivs nedan.

4.4. Delmål 6 - Dokumentera steg för steg behov och innehåll i stöddokument/processer i en klinisk prövning som använder satellitsite (pilotstudien)

Arbete med projektets fem delmål resulterade till underlag för det sjätte. Projektgruppen identifierade vilket stöd som behövdes för sponsorer och huvudansvarig prövare för att förenkla införande av satellitsites i kliniska studier. Det var främst fyra områden där det är speciellt viktigt med tydlighet och satellitsitespecifik information: kommunikation mellan huvudsite och satellitsite, riskanalys specifikt med satellitsites i åtanke, avtal mellan huvudsite och satellitsite samt vilka punkter som bör ingå i protokoll/tillägg i ansökan till Läkemedelsverket.

Dokumenterna är framtagna i syfte med att underlätta i uppstarten, ansökningsprocessen och genomförandet av kliniska prövningar med satellitsite(s) och utgår från en klinisk läkemedelsprövning men kan anpassas för att kunna användas för alla typer av kliniska studier med satellitsites. Klinisk läkemedelsprövning valdes som exempel på grund av de höga krav som lagstiftning och GCP ställer för dem. De är också den typen av kliniska studier som är i majoritet bland företagsinitierade studier. Genom att utgå från höga krav är det enklare att anpassa till andra typer av studier.

Stöddokumentens behov som uppfylls, syfte och målgrupp sammanfattas nedan i tabell 2.

Tabell 2. Sammanfattning om stöddokumenterna:

Dokumentnamn	Behov	Syfte	Målgrupp
Stöddokument inför upprättande av avtal mellan huvudsite och satellitsite Bilaga 6	Komplement till de avtalsmallar som används lokalt mellan involverade parter på huvudsite och den vårdinrättning/forskningsenhet som utgör	Används som ett självständigt avtal eller tilläggsavtal till huvudavtalet mellan sponsor och huvudsite.	Uppdragsgivare (huvudsite och i vissa fall även sponsor) Uppdragstagare (satellitsite)

Dokumentnamn	Behov	Syfte	Målgrupp
	satellitesite i en klinisk prövning		
Stöddokument inför framtagning av en kommunikationsplan för klinisk läkemedelsprövning som använder satellitsites Bilaga 7	Beskriva hur huvudansvarig prövare har tydliga kommunikationsvägar med alla medverkande prövningsteam för att upprätthålla övergripande ansvar (PI oversight) och säkerställa så att hen har kontroll över försökspersonernas rättigheter, säkerhet och välbefinnande, och att data som samlas i prövningen är tillförlitlig och håller hög kvalitet både på huvudsite och vid satellitsite(s).	Användas som ett stöd för att beskriva ansvarsfördelning och kommunikationsvägar mellan huvudsite och satellitsite och huvudansvarige prövarens övergripande ansvar gällande kommunikation mellan huvudsite och satellitsite. Underlätta följsamhet till kommunikationsaktiviteter tillsammans med relevanta avtal, säkerställa att ICH-GCP följs samt för uppföljning och utvärdering av de kommunikativa aktiviteterna inom prövningen	Huvudprövarerna på huvudsite och satellitsite(s) Personal på satellitsite som utför prövnings-specifika uppgifter
Riskanalysmall för satellitsites Bilaga 8	Identifiera och bedöma risker som kan påverka deltagande försökspersoners säkerhet och/eller studieresultatens pålitlighet	Användas som stöd för riskbedömning för prövningen som helhet både systemnivå (befintliga kvalitetssystem, datasystem, personal, lokaler mm) och på studienivå (studiedesign, patientsäkerhet, datainsamling mm)	Sponsor
Stöddokument inför upprättande av bilaga till	Ett komplement till prövningsprotokollet för att	Underlätta i ansökningsprocessen	Sponsor

Dokumentnamn	Behov	Syfte	Målgrupp
prövningsprotokoll om användning av satellitsites Bilaga 9	övergripande beskriva det som är prövnings-specifikt vid användning av satellitsite(s)	bifogas till den initiala ansökan om godkännande för en klinisk prövning eller läggs till senare i en väsentlig ändring	

5. Diskussion

5.1. Olika definitioner av satellitsite

I enkätfrågorna fanns förstudiens definition av satellitsite med. I några av enkätsvaren hade definition av satellitsite kommenterats. I intervjuer diskuterades om projektets definition av satellitsite var applicerbar för den organisation som intervjupersonen representerade. I omvärldsanalysen hittades också information som var relaterad till definitionen. Sammanfattning av svaren presenteras nedan.

Läkemedelsverket definierade vid rådgivande möte angående pilotstudien att satellitsite kan anses utföra rutinuppgifter, till exempel provtagning, rutinuppföljning/besök medan subsite gör flera och mer omfattande uppgifter likt huvudsite. Även begreppet decentraliserade kliniker förekom, vilket till exempel pilotstudiens studiegrupp valde att använda i sin dokumentation kring satellitsites i prövningen.

Danska läkemedelsmyndigheter lyfte fram att satellitsites kan anses falla under paraplyet decentraliserade studier, dvs. är en typ av decentralisering av en studie. Vägledningen för decentraliserade studier omfattar alla typer av decentralisering.

Shared investigator platform (SIP) inom TransCelerate beskriver satellitsite som en sekundär klinik där provaren träffar försökspersoner i kliniska prövningar, vanligtvis är det samma provare som träffar försökspersoner på den primära kliniken.

Australien nämner i sin dokumentation kring Teletrials att ett satellitsite är belägen i en geografiskt separat hälsoinrättning och studieverksamheten delegeras av huvudsitet (klinisk prövningsplats) till satellitsite, för att möjliggöra genomförande av aktiviteter som är associerade med genomförandet av en klinisk prövning på satellitsite och att stödja prövningstillgänglighet för deltagare

längre ifrån huvudsitet. Delegerade aktiviteter som ska utföras av ett satellitsite är prövnings- och satellitsitespecifika.

FIMEA i Finland tog upp att de kan identifiera vissa studier där tillvägagångssättet har använts men termen satellitsite har inte förekommit.

Direktoratet for medisinske produkter i Norge tolkade projektgruppens definition av satellitsite så att satellitsite-design kan innebära inkludering eller behandling av patienter utanför en vårdcentral, eller fortsatt behandling i kliniska prövningar på en annan vårdcentral än huvudsitet.

FDA definierar inte satellitsite, enbart begreppet decentraliserad klinisk prövning, som är en prövning där en del eller alla prövningsrelaterade aktiviteter ska ske på andra platser än traditionella kliniska prövnings-site. T.ex. att utföra ett uppföljningsbesök i en patients hem, ett besök på distans via ett telefon- eller videosamtal eller utföra laboratorietester på en lokal sjukvårdsinrättning.

I IRAS stöddokument finns inte begreppet satellitsite, i stället beskrivs “trial site”, som är olika verksamheter/vårdsinrättningar där prövningsaktiviteter kan utföras, samt “investigator site”, som kan bestå av ett eller flera trial sites. Ett investigator site måste ha en ansvarig prövare vilket kan innebära prövaransvar över mer än en verksamhet.

5.2. Olika länder – life science-företag och studiestödjande funktioner

Urval av länder där life science-företag eller studiestödjande funktioner kontaktades var begränsad. Dels på grund av projektgruppens resurser och tid, dels av möjligheten att kommunicera på engelska och vilka som faktiskt responderade till kontakt som togs. Detta har en påverkan på den informationen och dokumentationen som kunde samlas in under projektet.

Trots att verksamheterna besvarat samma enkät har inte alla lämnat svar på alla frågor, eller har inte haft något specifikt att lyfta upp vid alla frågor.

I kontakt med studiestödjande funktioner kunde man se många likheter mellan olika länder. Monitorering av studier med satellitsites var dock en uppgift där man såg stor variation i – i industriinitierade studier förespråkades ofta en tätare monitorering på satellitsites när i akademiska studier monitoreringsfrekvensen var låg eller gjordes helt på distans. Läkemedelsmyndigheter poängterar att riskbaserat förhållningssätt ska tillämpas till monitorering. Utifrån det kan man tolka att industriinitierade prövningar med icke-godkända studieläkemedel och många studierelaterade arbetsuppgifter som inte är klinisk praxis innebär mer risker än i de akademiska prövningarna med få procedurer utöver klinisk praxis

och med godkända läkemedel som studieläkemedel. Den ekonomiska delen spelar också roll här då monitorering innebär en stor kostnad i akademiska prövningar och om den kan göras på distans eller mindre frekvent är en fördel.

En större svårighet i Sverige och andra länder är datadelningen, närmare bestämt journaldata. Medan datadelningen i Danmark får ske mellan olika verksamheter (inom samma region), är det i Sverige och även Norge begränsat till inom egna verksamheten. Norge planerar att bygga ut sin nationella patientöversikt som ska underlätta datadelningen. Sverige behöver en förändring för att möjliggöra datadelning inte bara för satellitsites-modellen.

5.3. Olika länder - regulatoriska myndigheter

Urval av länder och den respons som projektgruppen fick av de regulatoriska myndigheterna som kontaktades var begränsad. Dels på grund av projektgruppens resurser och tid, dels av möjligheten att kommunicera på engelska. Detta har en påverkan på den informationen och dokumentationen som kunde samlas in under projektet. Målet med att täcka länder i Norden, inom EU och utanför EU kunde dock nås och majoriteten av tillfrågade myndigheter responderade till enkäten med utförliga svar. Många har i alla fall viss erfarenhet av decentraliserade kliniska studier och några, som Australien och Storbritannien, en rätt så omfattande rådgivande dokumentation som hjälp till sponsorer som planerar kliniska studier med decentraliserade element, teletrials eller satellitsites. Dessa hjälpte projektgruppen att tänka ut vilka typer av stöddokument som var lämpliga att ta fram för Sverige.

5.4. Pilotstudie

Projektgruppens målsättning var att hitta en pilotstudie, en klinisk läkemedelsprövning, som så brett som möjligt skulle testa de olika delarna i en prövning med satellitsites i praktiken. Från början när kravspecifikationen för pilotstudien togs fram var det accepterat inom projektet att inte kunna följa pilotstudien till slut då projekttiden inte skulle tillåta det. Att följa prövningen under ansökningsprocessen och uppstarten/genomförande var målet. Tyvärr blev den utvalda pilotstudien, en multinationell akademisk klinisk prövning, kraftigt försenad på grund av regulatoriska frågor baserat på uppdateringar i lagstiftningen som sponsorn behövde säkerställa att de inte påverkade studien. När dessa frågor var lösta och uppstarten började planeras var även den förlängda projekttiden slut.

Parallellt med projektgruppens arbete och kontakter kring pilotstudien skapades kontakt med ett svenskt läkemedelsföretag som hade ansökt om en klinisk prövning med satellitsite och fick den godkänd och påbörjad under projekttiden. Kontakterna med företaget var mycket värdefulla för projektet och bidrog till att behovsbilden för stöd av kliniska studier med satellitsites blev än mer komplett.

Företaget och den akademiska sponsorn hade i mångt och mycket gått till väga på samma sätt i ansökningsprocessen och planeringen av prövningarna. Båda hade även rådgivande möte med Läkemedelsverket inför ansökan om godkännande för den kliniska prövningen. Den företagsinitierade prövningen hade dock en mer omfattande dokumentation som underlag, mycket p.g.a. att studieläkemedelshanteringen ingår i prövningen och studieläkemedlet är icke-godkänt och prövningen innehåller även många fler moment som inte är klinisk praxis. Vilken detaljnivå som är lämplig beror på den aktuella studien – och säkerligen även till exempel företagets egna processer och interna krav.

Pilotstudien ansöktes och blev godkänd i Sverige under det dåvarande regelverket EU-direktiv 2001/20/EG (30). Detta påverkar inte resultat som tagits fram med hjälp av pilotstudien eller hur satellitsites kan tillämpas i kliniska prövningar idag när förordning EU 536/2014 (31) gäller. Det som däremot potentiellt har påverkan på studier med satellitsites på sikt är revidering av ICH-GCP rev. 3 (32). Den har dock inte börjat tillämpas än så projektet har inte kunnat ta ställning till eventuella kommande konsekvenser.

5.5. Stöddokument

Projektgruppen valde att fokusera på fyra stöddokument, som beskrivs ovan under stycke 4.4. Feedback från referensgrupperna och övriga referenser var enhetlig i den mening att det inte identifierades för tillfället några andra dokument som var aktuella att tas fram för just studier med satellitsites. I mångt och mycket kan den generella dokumentationen som finns och tas fram för kliniska studier och kliniska prövningar också användas för satellitsites. Allt kanske inte behöver finnas på plats för alla satellitsites, men det är en fråga för den specifika studien att bestämma vad som är tillämpligt.

Dessa stöddokument bör ses just som stöd och hjälp. De är inte mallar som passar i varje given situation, och innehåller heller inte mycket färdiga textförslag. Detta på grund av att varje studie med satellitsites har sina specifika behov. De delarna som stöddokumentet lyfter fram är generiska för många studier med satellitsites.

Stöddokumentet utgår från en klinisk läkemedelsprövning men kan anpassas för att kunna användas för alla typer av kliniska studier som med satellitsites. Klinisk läkemedelsprövning valdes som exempel på grund av de höga krav som lagstiftning och GCP ställer för dem. De är också den typen av kliniska studier som är i majoritet bland företagsinitierade studier. Genom att utgå från höga krav är det enklare att för andra typer av studier att utesluta det som är inte aktuellt – i stället för att behöva lägga till mycket.

När dokumenten börjar användas i praktiken är det förväntat att det finns behovs av att revidera dem med tiden – och kanske även skapa andra stöddokument och eventuellt även mallar, om man ser att vissa delar väldigt ofta blir lika mellan olika studier med satellitsites. Så dessa dokument bör ses som levande dokument.

6. Slutsatser och rekommendationer

Det har skett mycket utveckling angående tillämpning av DCT sedan förstudien kring satellitsites genomfördes.

Regulatoriska myndigheter i flera länder har tagit fram specifika rådgivande dokument och vissa, som Danmark och Australien, även specifikt för studier med satellitsites.

Även flera life science-företag är intresserade av olika former av DCT. Tillgång till tillräckligt antal studiepatienter och på det sättet ha möjlighet att genomföra studier i Sverige är en drivande kraft för företagen.

Akademiska forskare lyfter fram möjligheten att erbjuda studiedeltagande och -behandling till flera – och även att få ihop tillräckligt antal patienter.

Corona-pandemiåren har snabbat på utvecklingen av digitalisering även vad gäller genomförande av kliniska studier. Detta har sänkt trösklarna både för sponsorer och sites att införa decentraliserade moment i studier och ändrat inställningen till studier med sådana inslag till mer positiv. Det är dock fortfarande få företag som aktivt använder sig av DCT, och inte till så många studier. Det råder osäkerhet kring vad som krävs för att sådana studier ska kunna anses ha uppfyllt kraven för huvudansvarig prövarens övergripande ansvar över studien. Även om det nu finns tillgång till Läkemedelsverkets projektresultat om DCT -projektet och de specifika cases som ingick i det som exempel, samt frågor och svar om DCT på Läkemedelsverkets hemsida.

Frågor relaterade till datadelning över vårdinrättning- eller regiongränserna påverkar alla typer av studier med satellitsites.

Vad gäller de akademiska kliniska studierna är intresset stort och olika varianter av DCT används redan idag i de tillfrågade länderna, mer eller mindre formellt.

Det är egentligen först när några studier har inspekterats av Läkemedelsverket, eller deras motsvarighet i andra länder, som det går att få bekräftelse om de steg som vidtagits är tillräckliga för att uppfylla GCP och övriga regulatoriska krav. Till projektgruppens kännedom har inga prövningar med DCT eller specifikt med satellitsites blivit inspekterade än.

Inga patientrepresentanter kontaktades under projektet. Under förstudien fick dåvarande projektgruppen en tydlig bild, efter enkätfrågor till två patientorganisationers företrädare, att patienter enbart såg fördelar med studier med satellitsites. Det var positivt att kunna delta i kliniska studier närmare bostadsorten och slippa resor. Generellt ansågs möjlighet att delta i studier vara positivt och man kunde även tänka sig att resa om det var nödvändigt för studiens skull, men det var en fördel med studiesite närmare bostadsorten.

Inför planering av prövningar med satellitsites är det viktigt att sponsorerna tar till sig informationen i rådgivande dokument som "Recommendation paper on decentralized elements in clinical trials" 2022 (8). Det är också rekommenderat att ansöka om vetenskaplig och/eller regulatorisk rådgivning hos Läkemedelsverket i samband med att prövningen planeras. Hur prövaren på huvudsite utövar sin övergripande översyn av satellitsite(s) är den viktigaste frågan att hantera och på förhand dokumentera. Patienternas säkerhet och välbefinnande, studiens vetenskapliga värde och tillförlitliga studiedata behöver uppfyllas på samma sätt som i alla kliniska prövningar och är något som utgör grunden för Läkemedelsverkets riskbaserade tillståndsprocess. Olika studier har olika behov för hur planering och genomförande av en del av studierelaterade uppgifter sker på satellitstes. Exempel på aspekter är vilken erfarenhet satellitsite har om kliniska studier samt om flera regioner eller privata vårdgivare är involverade då hänsyn behöver tas till lokala processer. Prövningsläkemedelshanteringen behöver också följa lagstiftningens ramar och företagens egna processer kan därför behöva anpassas – eller nya tillvägagångssätt tillämpas. De stöddokument som projektgruppen tagit fram och göra tillgängliga till alla intresserade via kliniskastudier.se kan underlätta planering och genomförande av framtida studier med satellitsites i Sverige.

Projektgruppen rekommenderar att stöddokumentet och en generell beskrivning görs tillgängliga till alla som önskar ta del av dem, via Kliniska Studier Sveriges webbplats. Då dessa dokument inte använts så mycket i praktiken än (förutom till viss del i pilotstudien till projektet) är det viktigt att de ses som levande dokument och att det utses ansvarig funktion inom Kliniska

Studier Sverige att ta emot förslag på uppdateringar och genomföra de ändringar som anses lämpliga, på regelbunden basis. Det kan även finnas behov att skapa flera stöddokument/mallar när satellitsites börjar tillämpas i större utsträckning i studier och mer information om behoven genereras. Då projektgruppen inte är en permanent gruppering inom nodsystemet kan inte detta göras av dem. Projektgruppens starka rekommendation är att även översätta stöddokumentet och tillhörande information till engelska, för att möta behoven av utländska sponsorer.

För att nå brett ut med information om projektet, och framför allt de stöddokument som tagits fram, rekommenderar projektgruppen ett uppföljande, mer begränsat för omfattning, projekt kring kommunikation både inom Sverige och internationellt. Översättning av stöddokument till engelska kan ingå som en del i detta projekt. Kommunikationsprojektet förutsätter kommunikativa resurser från Kliniska Studier Sverige och eventuellt konsulter med kunskap om internationell kommunikation. Satellitprojektets projektgrupp föreslås som referensgrupp till kommunikationsprojektet. Övriga referenser kan inkluderas vid behov.

Genom de framtagna stöddokumentet kan trösklar sänkas och fler aktörer blir intresserade av att genomföra studier med satellitsites. Det leder till att fler patienter blir aktuella som forskningspersoner och fler inom hälso- och sjukvård kan medverka inom klinisk forskning. Detta är gynnsamt både för den enskilda individen, kompetensutvecklingen och kompetensförsörjningen inom hälso- och sjukvård samt i förlängningen även för samhällsekonomin när flera kliniska prövningar kan genomföras i Sverige.

7. Referenser

1. Kliniska Studier Sverige, 2024. *kliniskastudier.se*. [Online]
Available at: <https://www.kliniskastudier.se/>
[Använd mars 2024].
2. Decentraliserade kliniska läkemedelsprövningar, Läkemedelsverket, 2022. *Lakemedelsverket.se*. [Online]
Available at: <https://www.lakemedelsverket.se/sv/tillstand-godkannande-och-kontroll/klinisk-provning/lakemedel-for-manniskor/decentraliserade-kliniska-lakemedelsprovningar>
[Använd mars 2024].

3. Läkemedelsverket, 2024. *Lakemedelsverket.se*. [Online]
Available at: <https://www.lakemedelsverket.se>
[Använd mars 2024].
4. Lif – de forskande läkemedelsföretagen, 2024. *lif.se*. [Online]
Available at: <https://www.lif.se/>
[Använd februari 2024].
5. ASCRO, 2020. *ascro.se*. [Online]
Available at: <https://www.ascro.se/>
[Använd mars 2024].
6. NASTRO, 2020. *nastro.se*. [Online]
Available at: <https://www.nastro.se/>
[Använd mars 2024].
7. SwedPedMed, 2014. *Swedpedmed.se* [Online]
Available at: <https://www.swedpedmed.se/>
[Använd mars 2024].
8. EMA, 2022. Health.ec.europa.eu. [Online]
Available at: https://health.ec.europa.eu/system/files/2023-03/mp_decentralised-elements_clinical-trials_rec_en.pdf
[Använd mars 2024].
9. NorCRIN, 2024. *Norcrin.no*. [Online]
Available at: <https://www.norcrin.no/>
[Använd september 2023]
10. Trial Nation – Clinical Trials Denmark 2024. *trialnation.dk*. [Online]
Available at: <https://trialnation.dk/>
[Använd december 2023].
11. Nationalt center for etik, 2024. *Nationaltcenterforetik.dk*. [Online]
Available at: <https://nationaltcenterforetik.dk/>
[Använd december 2023].
12. Lægemiddelstyrelsen, 2024. *Laegemiddelstyrelsen.dk*. [Online]
Available at: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/>
[Använd december 2023].
13. Tukija, 2024. *Tukija.fi*. [Online]
Available at: <https://tukija.fi/>
[Använd december 2023].
14. FIMEA, 2024. *Fimea.fi*. [Online]
Available at: <https://fimea.fi/>
[Använd december 2023].
15. Vísindasiðanefnd / The National Bioethics Committee, 2024. *Vsn.is*.
[Online]
Available at: <https://vsni.is/>
[Använd december 2023].
16. Lyfjastofnun / Icelandic Medicines Agency, 2024. *Lyfjastofnun.is*. [Online]

- Available at: <https://www.lyfjastofnun.is/>
[Använd december 2023].
17. REK KULMU, 2024. *Rekportalen.no*. [Online]
Available at: www.rekportalen.no
[Använd december 2023].
 18. Direktoratet for medisinske produkter, 2024. *Dmp.no*. [Online]
Available at: <https://www.dmp.no/>
[Använd mars 2024].
 19. National Health and Medical Research Council, 2024. *Nhmrc.gov.au*. [Online]
Available at: <https://www.nhmrc.gov.au/>
[Använd december 2023].
 20. Therapeutic Goods Administration, 2024. *Tga.gov.au*. [Online]
Available at: <https://www.tga.gov.au/>
[Använd december 2023].
 21. Health Research Authority, 2024. *Hra.nhs.uk*. [Online]
Available at: <https://www.hra.nhs.uk/>
[Använd december 2023].
 22. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, 2024. *Gov.uk*. [Online]
Available at: <https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency>
[Använd december 2023].
 23. U.S. Food and Drug administration, 2024. *Fda.org*. [Online]
Available at: <https://www.fda.gov/>
[Använd december 2023].
 24. Etikprövningsmyndigheten, 2024. *etikprovningmyndigheten.se*. [Online]
Available at: <https://etikprovningmyndigheten.se/>
[Använd december 2023].
 25. Verband Forschender Arzneimittelhersteller (VfA), 2024. *Vfa.de*. [Online]
Available at: <https://www.vfa.de/>
[Använd december 2023].
 26. Helsenorge, 2024. *helsenorge.no*. [Online]
Available at: <https://www.helsenorge.no/>
[Använd december 2023].
 27. IRAS (Integrated Research Application System), 2024. *myresearchproject.org.uk* [Online]
Available at: <https://www.myresearchproject.org.uk/>
[Använd december 2023].
 28. Vinnova, 2024. *Vinnova.se*. [Online]
Available at: <https://www.vinnova.se/>
[Använd december 2023].

29. TransCelerate, 2020. *transceleratebiopharmainc.com/*. [Online]
Available at: [https:// https://www.transceleratebiopharmainc.com/.se/](https://www.transceleratebiopharmainc.com/.se/)
[Använd juni 2023].
30. Directive 2001/20/EC, 2001. *Eur-lex.europa.eu*. [Online]
Available at: <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2001/20/2022-01-01>
[Använd december 2023].
31. Regulation (EU) No 536/2014, 2014. *Eur-lex.europa.eu*. [Online]
Available at: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2014/536/2022-12-05>
[Använd december 2023].
32. ICH-GCP rev. 3 draft, 2023. *Ema.europa.eu*. [Online]
Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-ich-e6-r3-guideline-good-clinical-practice-gcp-step-2b_en.pdf
[Använd december 2023].

8. Bilagor

1. Letter to Authorities_Satellite Site_Clinical Studies Sweden
2. E-mail to NORM
3. Enquiry to identified support functions
4. Interview questions Satellitsite - Support functions
5. Kravspecifikation pilotstudie
6. Stöddokument avtal
7. Stöddokument kommunikationsplan
8. Stöddokument riskanalysmall
9. Stöddokument bilaga till protokollet