

Ansvarsfull rapportering av kliniska läkemedelsprövningar

RAPPORTERINGEN VID KAROLINSKA INSTITUTET ÄR PÅ GOD VÄG

Sofie Possmark, med dr, samordnare, avdelningen för forskarstöd (RSO), Karolinska institutet
 ● sofie.possmark@ki.se

Cecilia Martinsson Björkdahl, med dr, enhetschef, avdelningen för forskarstöd (RSO), Karolinska institutet

Kliniska läkemedelsprövningar (här kallade kliniska prövningar eller prövningar) skulle tidigare registreras i det kliniska prövningsregistret EudraCT [1] som ersatts av CTIS [2] sedan januari 2022. Enligt EU:s nya prövningsförordning 536/2014 ska resultat av kliniska prövningar rapporteras i EudraCT och CTIS senast 12 månader efter studieavslut. Kliniska studier som inte är läkemedelsprövningar ska enligt Helsingforsdeklarationen registreras och rapportera resultat i andra prövningsregister, till exempel Clinicaltrials.gov [3], men det är inte lagstadgat i Europa. Att registrera och rapportera resultat är viktigt av vetenskapliga skäl för att undvika upprepning av forskning och öka forskningskvaliteten, och av etiska skäl då patienter riskerar skada genom att få behandlingar som är ineffektiva eller ger allvarliga biverkningar när resultat av prövningarna inte offentliggörs.

De flesta forskare vet att de ska registrera kliniska prövningar, men de missar att rapportera resultatet i prövningsregistret. Att publicera resultat i en vetenskaplig tidskrift räknas nämligen inte som resultatrapportering.

År 2019 uppmärksammades det att universitet i Europa inte följde EU:s lagstiftning, då resultatrapporteringen var bristfällig. En rapport visade att bara 17 procent av prövningar vid europeiska universitet hade rapporterat resultat. Räknades Storbritanniens universitet bort var andelen endast 7 procent. Rapporten visade även att inga universitet i Sverige hade rapporterat resultat [4]. I en annan rapport var Karolinska institutet (KI) det universitet i Sverige som hade flest icke-rapporterade prövningar, men värt att påpeka är att KI är det svenska universitet som har totalt flest registrerade kliniska prövningar [5].

KI:s ledning bestämde sig för att agera, och under 2020 beslutade universitetsdirektören att arbetet med registrering och resultatrapportering av kliniska prövningar/studier skulle centraliseras. Compliance & Data Office (CDO), en forskarstödsenhet på KI, fick ansvaret för detta. Två heltidstjänster tillsattes i augusti 2020, och arbetet vid KI påbörjades. Stödet fokuserades till prövningsregistren EudraCT och Clinicaltrials.gov, då majoriteten av KI:s kliniska prövningar/studier registreras där. Denna artikel fokuserar på stödet för kliniska läkemedelsprövningar i EudraCT.

Skapa överblick

Via databasen EU Clinical Trials Register [6] lokaliserades KI:s alla kliniska prövningar som var registrerade i EudraCT och fördes därefter in i ett internt dokument. Syftet var att sammanställa alla prövningar där KI var huvudman/sponsor för att få en uppfattning

om hur många prövningar som fanns, som hade avslutats och vilka som var ansvariga forskare. Prövningar som felaktigt hade angett KI som huvudman rensades bort. Då många prövningar saknade en registrerad ansvarig forskare gjordes manuella sökningar i Pubmed/Google efter publicerade artiklar i hopp om att hitta ansvarig forskare bland manusförfattarna. Ett administratörskonto skapades i EudraCT-portalen för att kunna ladda upp resultat till alla KI-prövningar.

Totalt hittades 76 KI-prövningar. Majoriteten av dem var avslutade, eller borde ha varit men hade fortfarande status »pågående«, men antalet rapporterade resultat var noll.

Prioritera och kontakta forskare

Att rapportera resultat i EudraCT-portalen upplevs ofta som krångligt och tidskrävande, speciellt om man bara gör det någon enstaka gång, då alla data måste matas in i förinställda fält. För kliniska prövningar som avslutats före den 21 juli 2013 kan man däremot ladda upp ett »sammanfattande resultat« som beskriver metod och resultat, till exempel ett abstrakt från en publicerad artikel, vilket är mycket enklare.

Forskare med »enkla« prövningar prioriterades först, för att lära känna EudraCT-portalen och snabbt se resultat. Därefter kontaktades resterande forskare. Forskarna skickade in sina publicerade artiklar, och för de »enkla« prövningarna laddades abstraktet upp i portalen. Detta krävde minimal arbetsinsats från forskaren och KI-personalen. Att först rapportera de »enkla«

HUVUDBUDSKAP

- Hösten 2020 centraliserade Karolinska institutet (KI) arbetet med registrering och resultatrapportering av kliniska läkemedelsprövningar. Fram till dess hade KI inte rapporterat resultat för en enda prövning.
- I dagsläget har KI rapporterat resultat för 61 procent av sina avslutade prövningar.
- Saker som underlättat arbetet är att
 - vi har prioriterat att ladda upp resultat för »enkla« prövningar först för att snabbt se resultat;
 - vi har gett tydliga instruktioner till forskarna;
 - vi har utarbetat en resultatmall som forskarna fyller i;
 - vi har ledningens stöd för att kunna satsa långsiktigt.
- Utmaningarna är att motivera forskare att rapportera resultat av gamla prövningar samt att en del forskare inte svarar eller har slutat på KI.

la« prövningarna gav snabbt resultat: mellan augusti 2020 och februari 2021 hade resultat av 20 prövningar rapporterats.

Effektivisera resultatrapporteringen

Resterande prövningar var oerhört tidskrävande att rapportera, då endast den publicerade artikeln fanns att tillgå som underlag och det ofta krävdes kompletterande frågor till forskaren. För att underlätta rapporteringen utarbetades i september 2022 en resultatmall som innehöll de obligatoriska fälten i EudraCT-portalen. Mallen skickas nu ut till forskare som fyller i resultaten, utan att behöva skaffa ett konto och lära sig navigera i portalen. Utifrån mallen kan CDO, som nu även lärt sig hur portalen fungerar, enkelt och tids effektivt ladda upp resultaten.

Utarbeta anvisningar, webbplats, nätverka och utbilda

CDO erbjuder enskilt forskarstöd främst via mejl, men erbjuder även föreläsningar och workshoppar för forskargrupper och doktorandskolor på KI. Våren 2021 utarbetades anvisningar samt lanserades en omfattande webbsida på KI:s internwebb med bland annat stegvisa vägledningar för olika prövningsregister och vanliga frågor. CDO har blivit medlem i flera nationella och internationella nätverk, som möjliggör tillgång till de senaste nyheterna och värdefulla kontakter.

Resultat av vårt arbete

I skrivande stund (mars 2023) har KI totalt 89 prövningar registrerade, varav 22 är bekräftat pågående. Resultat finns nu rapporterade för 41 KI-prövningar, vilket betyder att 61 procent av alla avslutade prövningar rapporterats (Figur 1). För tydlighets skull bör det påpekas att de två heltidstjänsterna omfattar andra arbetsuppgifter utöver resultatrapportering och att inget arbete med EudraCT pågick under perioden maj 2021–september 2022, då andra prioriteringar fick göras.

Majoriteten av de KI-forskare som kontaktats har varit positiva till det nya stödet, eftersom de ofta inte vetat hur de ska gå till väga för att själva rapportera resultat i EudraCT, då portalen inte är användarvänlig. En del har dock känt att extra jobb har lagts på dem för projekt som de redan avslutat.

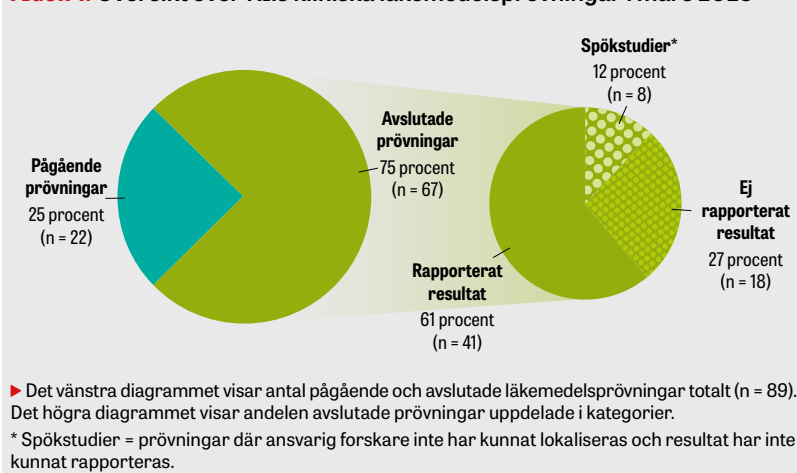
KI:s initiativ till att förbättra resultatrapporteringen uppmärksammades internationellt av TranspariMED i oktober 2020 [7]. I januari 2022 rapporterades också att KI var det svenska universitet som laddat upp flest resultat mellan december 2020 och november 2021 [8].

Lärdomar och utmaningar

Här är våra tips för att andelen rapporterade resultat av kliniska prövningar i EudraCT ska öka:

- Det är av stor vikt att ha stöd från ledningen, som behöver säkerställa att resurser kan avsättas för ett långsiktigt forskarstöd.
- Börja med de »enkla« prövningarna, det vill säga de som endast kräver ett sammanfattande resultat.
- Gör det enkelt för forskarna! Ge tydliga och detaljerade steg för steg-instruktioner vid mejlkontakt.
- Ge viktig och detaljerad information på en intern webbplats så att forskare enkelt hittar vad som behöver göras och hur samt kontaktpersoner.

FIGUR 1. Översikt över KI:s kliniska läkemedelsprövningar i mars 2023



- Utarbeta en resultatmall för EudraCT som forskarna får fylla i: det underlättar rapporteringen för personalen enormt.
- Gå med i nätverk för forskningsadministratörer som arbetar med registrering och resultatrapportering för att få tips och råd.

Utmaningarna ligger i att motivera forskare att rapportera resultat av sina gamla prövningar, samt att många forskare inte svarar eller har slutat på KI. Ibland går det inte att lokalisera ansvarig forskare, och därför kommer vissa prövningar inte att kunna rapportera resultat och blir »spökstudier« (Figur 1). Var beredd på att det är ett tidskrävande jobb, speciellt i början då det är mycket att jobba i kapp, samt att det tar tid att bygga upp rutiner kring arbetet.

Satsningen på specifikt stöd till forskarna har visat sig framgångsrik, om än tidskrävande. Forskarna får kunskap om vad som krävs och hur det utförs, och resultatet blir att andelen rapporterade resultat av avslutade prövningar ökar markant. Det är »win-win« för både enskilda forskare och KI som organisation! Vi är inte helt i mål än, men på väldigt god väg. ○

- Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen. 2023;120:23007*

Läs mer!

Engelsk sammanfattning på [Läkartidningen.se](http://Lakartidningen.se)

REFERENSER

1. European clinical trials database (EudraCT). <https://eudract.ema.europa.eu/results-web/>
2. Clinical Trials Information System (CTIS). <https://euclinicaltrials.eu/ctis-forsponsors/>
3. Clinicaltrials.gov. Protocol Registration and Results System (PRS). <https://register.clinicaltrials.gov/>
4. TranspariMED, BUKO Pharma-Kampagne, Test-aankoop, Health Action International (HAI). Clinical trial transparency at European universities. Mapping unreported drug trials. 30 apr 2019 [citerat 21 dec 2022]. https://www.transparimed.org/_files/ugd/01f35d_42e869002189401d80a672d4ecff3f73.pdf?index=true
5. TranspariMED, Cochrane Sweden. Clinical trial transparency in Sweden. Mapping unreported drug trials. 28 dec 2020 [citerat 21 dec 2022]. <https://www.transparimed.org/single-post/results-are-missing-for-over-two-hundred-drug-trials-involving-swedish-patients>
6. EU Clinical Trials Register. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search/>
7. TranspariMED; Bruckner T. Leading universities in Sweden and Finland pledge to tackle unreported clinical trials. 29 okt 2020 [citerat 21 dec 2022]. <https://www.transparimed.org/single-post/clinical-trials-sweden-finland>
8. TranspariMED; Bruckner T. Sweden: Number of clinical trial results reported doubled last year. 13 jan 2022 [citerat 21 dec 2022]. <https://www.transparimed.org/single-post/sweden>

SUMMARY

From start to finish – Responsible reporting of clinical trials at Karolinska Institutet

In the autumn of 2020, Karolinska Institutet (KI) began the process of centralizing the registration and results reporting of clinical pharmaceutical trials. Up until that point, KI had not reported results for any trial in EudraCT, which is required by law. In response, two full-time employees were recruited to contact researchers and provide hands-on support in uploading their results to the portal. As the EudraCT portal can be perceived as non-user friendly, clear guidelines were written, and a webpage developed to make information more accessible. The response from researchers has been positive. However, the shift to centralization has required a considerable amount of work for KI staff. In addition, motivating researchers to upload old trial results is challenging, particularly if they are not responsive or are no longer employed at KI. Therefore, it is crucial to have support from management for investment in long-term solutions. Currently, the results reporting for completed trials at KI has increased from 0% to 61%.