

»pro-drug converting»-enzym, såsom herpes simplex virus tymidinkinas (HSV-TK). Detta enzym spjälkar det antivirala läkemedlet gancyklovir till toxiska metaboliter vilka dödar transducerade, men även kringliggande tumörceller. Den kanske mest lovande metoden är sk immunmodulerande genterapi, dvs försök att på olika sätt stimulera tumörspecifika T- och B-lymfocytens förmåga att döda tumören. Tumörspecifika/associerade antigener har nyligen identifierats vid bl a melanom, ovarial-, njur- och bröstcancer samt vissa typer av leukemi/lymfom. Tumörvacciner (Figur 2c) konstrueras genom att isolerade tumörceller transduceras in vitro med en viral vektor kodande för immunstimulerande molekyler, t ex T-cellsaktiverande cytokiner. Efter bestrålning används cellerna som ett subkutant vaccin, avsett att aktivera tumörriktade cytotoxiska T-celler (och antikroppsproducerande B-celler). Recirkulerande T-celler uppsöker och avdödar även mikrometastaser. Lovande resultat ses i djurmodeller.

Referenser

1. Kaufman RJ. Mammalian recombinant proteins structure function and immunological analysis. *Current Opinion in Biotechnology* 1990; 1: 141-50.
2. Watson S, Arkininstall S. The G-protein linked receptor factsbook. London: Academic Press, 1994.
3. Drukes BJ, Tamura S, Buchdunger E, Ohno S, Segal GM, Fanning S et al. Efforts of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nature Medicine* 1996; 2(5): 561-6.
4. Smith E. Genterapi – förväntningar och förverkligande. *Läkartidningen* 1996; 93: 349-50.
5. Britton S, Larsson S, Åhrhult-Richter L. Ribozym-baserad genterapi mot HIV. *Läkartidningen* 1994; 91: 3491-4.
6. Jolly D. Viral vectors for gene therapy. *Cancer Gene Ther* 1994; 1: 51-64.
7. Collins MKL, ed. Gene therapy. *Seminars in Cancer Biology* 1994; 5: 403-43.

DE AVGÖRANDE STEGEN KOSTAR MILJARDER

Omfattande studier svarar på många frågor

Vetenskaplig planläggning och ett kvalitetspräglat genomförande är två nyckelbegrepp inom all klinisk forskning, men speciellt betydelsefulla är dessa i de omfattande program som syftar till att säkerställa sambandet mellan läkemedel och nytta, relaterat till icke önskade effekter.

Kommer det att fungera? är den primära frågeställningen för de avgörande stegen inom klinisk forskning, fas III och en del fas IV-prövningar.

Aldrig är läkemedelsindustrin och de kliniska forskarna så övertygade om ett nytt läkemedels möjligheter som efter de initiala prövningarna i fas I och fas II då man visat att preparatet kan komma att fungera. Men det är först efter de omfattande och rigorösa fas III-prövningarna och vissa tidskrävande fas IV-program som man verkligen vet om ett läkemedel fungerar.

Tid och kostnader är två andra viktiga begrepp vid utveckling av ett nytt läkemedel. Att föra en ny substans från syntes till registrering beräknas ta omkring tio år till en kostnad av i storleksordningen 1 miljard kronor eller mer (Figur 1).

En annan betydande faktor som är relaterad till tidskomponenten är patienttiden för en substans eller en process. Denna faktor har på ett avgörande sätt bidragit till att läkemedelsindustrin idag fokuseras på att korta utvecklingstiden med bibehållna kostnader för att uppnå en maximal marknadsfas under gällande patentskydd. Detta har lett till stegrade krav på kunskap och kreativitet hos de personer som deltar i det kliniska utvecklingsprogrammet.

Logiskt tänkande viktigt

Logiskt tänkande, förmåga att ställa de rätta frågorna samt att ifrågasätta svaren är viktiga egenskaper vid planering av alla prövningar, men speciellt viktiga i fas III och fas IV på grund av deras omfattning.

Vad innebär det att studierna är omfattande? Vi har här valt att försöka be-

SERIE

Klinisk läkemedelsutveckling

Tidigare artiklar i serien »Klinisk läkemedelsprövning» har varit införda i Läkartidningen 28–29/97.

svara frågorna Vem? Vad? Hur? och När?

VEM?

I fas III-prövningar är svaret på frågan vem en stor grupp frivilligt medverkande patienter hos vilka behandlingseffekten skall påvisas. Detta gäller såväl registrering av nya behandlingsprinciper som etablering av nya indikationer för ett befintligt läkemedel. Patientmaterialen i fas III är också större än i fas II för att om möjligt efterlikna klinisk praxis och stärka resultatens generaliserbarhet.

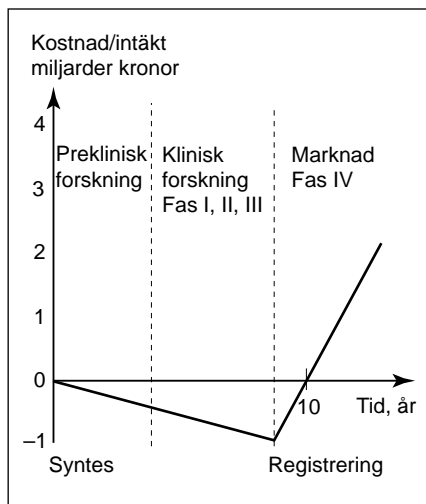
De stora utmaningarna i fas III-studierna beror till en del på slumpfaktorn, men i en högre grad på de systematiska felen (bias). Ett större patientantal dämpar slumpens inflytande på resultatet, men alltmer komplicerade protokoll och allt fler centra i multicenterprövningar ökar risken för systematiska fel, dvs situationsbetingade avvikelser ifrån protokollet. Det är viktigt att känna till om de 200 patienter som inkluderats i studien härrör från en för prövningen tillgänglig patientpopulation på 200, 1 000 eller 4 000, om prognostiska faktorer påverkat selektionen medvetet eller omedvetet samt om randomiseringen genomfördes konsekutivt som ut-

Författare

ANNIKA WALLSTRÖM
apotekare, Pharmacia & Upjohn
Metabolic Diseases, Stockholm

ANDERS ROSÉN
professor, Firma Anders Rosén (f d
Bristol Myers-Squibb och Läkemedelsverket), Stockholm

MARIANNE KEISU
med dr, Astra Arcus AB, Södertälje.



Figur 1. Kostnader för läkemedelsutveckling i tid och pengar.

sagts. Omklassificering av utvärderade patienter samt massanalyser retrospektivt kan leda till allvarliga systematiska fel och öka risken för vilseledande information. Detta belyses i ett exempel från ISIS 2, en preventionsstudie med bland annat acetylsalicylsyra vid akut hjärtinfarkt, där subgruppsanalyser relaterade till patienternas stjärntecken kunde ge högst varierande utfall [Peto P, pers medd]. Typ I-fel tillåter att en av 20 analyser utfaller falskt positivt enligt vedertagen signifikansräkning.

Antalet patienter som bör inkluderas i en fas III-prövning beror på nollhypotesens utformning, kliniskt intressant skillnad i effekt mellan de olika grupperna, nivån av α och β , typ I- och typ II-felens storlek samt utformning av prövningen (se ruta Hypoteser och feltyper).

Antalet patienter som finns att tillgå varierar och är beroende av sjukdomens art, och vid ovanliga sjukdomar finns ett fåtal patienter att tillgå. Den hårda tidspress som föreligger gör att befintliga patientregister utnyttjas, alternativt att en sk patientregistrering oftast görs på tilltänkta kliniker innan själva prövningen kommer igång. Med detta vill man motverka det välkända förhållandet att tillgången på en viss grupp patienter är som lägst under själva prövningsperioden.

VAD?

Fas III-programmet syftar huvudsakligen till att utvärdera behandlingseffekter och biverkningar, speciellt i jämförelse med redan etablerad behandling, samt att fastställa det nya preparatets dosering och långtidseffekter [1]. Fas III-prövningar omfattar också utvärdering av nya indikationer för ett redan etablerat läkemedel.

Varje fas III-prövning styrs av ett

protokoll. Protokollet tjänar två syften, det första är en beskrivning av studiens vetenskapliga uppläggning (motivering, behov, målsättning, dimensionering, effektvariabler, biverkningar, registrering etc). Det andra syftet är att fungera som en arbetsmanual med alla viktiga skeenden för varje enskild patient såsom kriterier för inträde i studien, behandlingsschema samt procedurer för datainsamling och utvärdering. I stora multicenterstudier är det också brukligt med en separat instruktion till frågeformulären för att underlätta det praktiska genomförandet av studien.

Trots det ökade intresset från såväl användare som producenter är det viktigt att undvika att falla i fällan att låta studien omfatta flera olika primära frågeställningar. Varje enskild prövning skall ha en huvudmålsättning, som präglar hela planeringen. I princip kan enbart slutgiltiga resultat för i förväg uppställda primära målsättningar leda till terapirekommendationer. Andra analysresultat är i bästa fall hypotesgrundande för nya studier, såvida de ej överensstämmer med övertygande resultat från andra studier.

Dokumentera säkerheten viktigt

En mycket viktig del i såväl fas III som fas IV-prövningar är att dokumentera läkemedlets säkerhet. Vilka eventuellt icke önskvärda effekter har det studerade läkemedlet vid den aktuella indikationen och den givna doseringen?

Parallellt med dokumentationen av ett läkemedels effekt sker en kartläggning av dess säkerhetsprofil, vilket är nödvändigt för att bedöma preparatets sk risk/nytta-profil.

Det råder ofta en viss begreppsförvirring när man diskuterar säkerhet. Till säkerhetsparametrar räknas vanligen information om misstänkta biverkningar samt resultat av undersökningar som inte syftar till att dokumentera effekt utan har som mål att visa att substansen inte har några skadliga egenskaper. Sådana parametrar är t ex laboratorieprov, puls, blodtrycksdata och EKG-registre-

Hypoteser och feltyper

Nollhypotes förkastar en påstådd skillnad mellan två behandlingar.

Alternativ hypotes bekräftar skillnaden.

Typ I-fel förkastar felaktigt en korrekt nollhypotes, vilket ger ett falskt positivt resultat (uttrycks med α , som ofta sätts till 5 procent).

Typ II-fel förkastar ej en falsk nollhypotes, vilket ger ett falskt negativt resultat (uttrycks med β , som ofta sätts till 10–20 procent).

Grundläggande begrepp för säkerhetsvärdering

Adverse event, (AE-incident) = vilken som helst ogynnsam händelse som under behandling inträffar hos en försöksperson eller patient oavsett om den orsakas av läkemedlet i fråga eller ej. (Källa: Läkemiddelverkets författningssamling 1996:17)

Adverse drug reaction (ADR) = adverse event med misstänkt orsakssamband till läkemedelsanvändningen.

Serious adverse event (SAE) = adverse event av sådan grad av allvarighet att det inträffade leder till döden, intagning på sjukhus, förväntas orsaka allvarliga men för patienten eller kräver medicinsk eller kirurgisk intervention för att inte leda till allvarlig skada.

Dosberoende (typ A-)biverkningar. Vanliga, ofta förväntade på grund av läkemedlets farmakologiska profil, ofta icke allvarliga.

Icke dosberoende (typ B-)biverkningar. Ovanliga, ofta allvarliga, icke förväntade effekter av ett läkemedel.

ringar (se ruta Grundläggande begrepp för säkerhetsvärdering).

Under fas II och III växer läkemedlets säkerhetsprofil fram, speciellt dosberoende ADR (adverse drug reaction). Då fas III-programmet startar är flera delar av säkerhetsprofilen redan kända. De prekliniska studierna har gett substansens kemiska karaktäristika samt farmakologiska data. Djurstudier har gett en indikation på organsystem som kan påverkas negativt. I detta sammanhang är det viktigt att påpeka att frånvaro av fynd inte är någon garanti för att negativa effekter inte dyker upp senare. Fas I-prövningen ger en indikation på vilka dosberoenden ADR-substansen har. Man skall dock inte glömma bort att skillnad i känslighet hos friska försökspersoner och patienter, t ex på grund av sjukdomens modulerande effekt och förväntningar hos den behandlade, påverkar resultaten. För all prövningsverksamhet gäller att alla oönskade effekter skall rapporteras oberoende av om man misstänker ett samband med det studerade läkemedlet eller inte. På detta tidiga stadium krävs det inte sällan en samlad överblick av data från olika prövare och källor för att ett eventuellt positivt orsakssamband skall upptäckas.

HUR?

Vilken utformning man än väljer bör den beakta: sjukdomens svårighetsgrad som tidigare omnämnts, tidsvariationer, cykliska egenskaper samt skillnader i dosrespons.

Den vanligaste studieutformningen är två parallella studiegrupper där en ny

terapi jämförs med standardbehandling eller placebo. I mindre studier är det vanligt att man stratifierar för de viktigaste prognostiska faktorerna så att dessa blir jämnt fördelade i grupperna.

En under senare tid alltmer utnyttjad utformning är en s k faktoriell design [1]. Denna kan användas för jämförelse av två eller flera behandlingsalternativ (där placebo ofta ingår) utan att öka patientantalet. Den huvudsakliga fördelen med denna studietyp är att varje behandling ges till halva studiepopulationen, vilket möjliggörs av kombinationer av de olika behandlingarna. Varje behandling (singel eller kombination) utvärderas separat mot all annan behandling (placebo eller annat läkemedel).

Randomisering, dvs en slumpvis fördelning av patienterna till de olika behandlingsgrupperna, är den kontrollerade kliniska prövningens nyckelelement, och den är viktig om man vill undvika systematiska fel, alltså omedveten eller medveten styrning av behandlingstilldelningen. Randomiseringen bidrar också till att skapa balans mellan behandlingsgruppernas kända och okända prognostiska faktorer och inför ett slumpmoment som är en förutsättning för statistisk kontroll av osäkerheten i slutsatserna. En randomiserad kontrollgrupp är därför att föredra i alla jämförande prövningar.

Värdet av en korrekt genomförd randomisering har gjort att man i allt större omfattning kräver att rapporter och artiklar som redovisar resultat från kliniska studier separat beskriver tillvägagångssättet vid randomisering av de inkluderade patienterna [3]. Detta och många andra förtydliganden krävs nu av flera tidskrifter, såsom Lancet och British Medical Journal, efter 1 januari 1997 [4, 5]. I en randomiserad prövning är det viktigt att prövaren bedömer etiken i att randomisera patienterna till en viss behandling gentemot till en eventuell egen behandlingspreferens.

Registrering och värdering av effekt och bieffekter

Behandlingsregimen, uppföljningsschemat och effektvärderingarna får inte vara för komplicerade så att de utgör en ständig källa till avvikelser. För att undvika systematiska fel är det också väsentligt att alla randomiserade patienter även i en obehandlad kontrollgrupp följs upp på samma sätt med samma prövare och samma värderingsteknik. Syftet är därvid att skapa likartade betingelser för icke-läkemedelsrelaterade faktorer som kan påverka effektvärderingen. Det är önskvärt att kliniska prövningar använder validerade mätmetoder och att endast faktiska iaktta-

elser rapporteras. För att undvika prövares subjektiva påverkan vid effektvärderingen är det ofta nödvändigt att denna sker utan vetskap om patientens behandling. En dubbelblind prövning innebär att såväl patient som prövare inte är informerad om behandlingen. Om detta inte är möjligt bör åtminstone effektvärderingen utföras »blint».

Patientantalets kritiska roll

Den största utmaningen är som tidigare nämnts ofta patienttillgången. Innan en fas III-prövning påbörjas bör sex frågor kring patientantal besvaras.

1. Vad är huvudsyftet? Morbiditets- och mortalitetsstudier kräver olika studiestorlek för att säkerställa resultaten.

2. Hur definieras den primära effektvariabeln? Utöver vanligtvis en primär effektvariabel förekommer även en kombination av flera variabler, varvid ett mindre patientmaterial räcker.

3. Hur kommer data att analyseras? Den enklaste analysen är i många fall att jämföra den procentuella andelen patienter som svarar på behandling i respektive grupp. Vanligt är också att jämföra uppnådda förändringar i behandlingsgrupperna. Vid analys av överlevnadsdata krävs mer avancerad teknik för att dimensionera studiepopulationen.

4. Vilka resultat förväntas? Svaret på denna fråga är viktigt för att bestämma patientantalet. Relevanta data från tidigare prövningar får här utnyttjas.

5. Hur liten behandlingsskillnad är det kliniskt relevant att påvisa och med vilken grad av säkerhet? Stora skillnader kan ofta visas med relativt små patientmaterial. Det viktiga är emellertid att verifiera den minsta kliniskt intressanta skillnaden, som ofta handlar om tio procentenheter vid t ex antibiotikastudier.

6. Svaren på dessa frågor och bestämningar av typ I- och typ II-felens storlek (vanligtvis 5 resp 20 procent) utgör grunden för beräkningen av patientantalet. Det är praxis att randomisera 10 procent fler patienter än vad den statistiska beräkningen ger vid handen för att gardera för bortfall på grund av icke utvärderbara patienter.

Intention to treat. I flertalet stora prövningar utförs idag som första jämförelse en s k intention to treat (ITT)-analys, som definitionsmässigt skall omfatta samtliga randomiserade patienter. Man har idag enats om en modifierad ITT-analys, som tillåter att patienter ej tas med som ej fått någon studiemedicin, som helt saknar uppföljningsdata eller som fått fel diagnos vid inkluderingen. Då dessa bortfallsmöjligheter kan missbrukas ställs höga krav på s k blindad expertgranskning vid denna selektion. Detta bortfall bör högst omfat-

ta 5 procent av studiepopulationen för att bibehålla studieresultatets trovärdighet. Dessa patienter skall också redovisas i utvärderingen av prövningsresultatet.

Per protokoll. Den andra typen av huvudanalys kallas huvudanalys per protokoll (PP), där arten av protokolls-brott som motiverar bortfall ifrån analys är identifierad i förväg, dvs inskriven i protokollet. Denna selektion av patienterna skall också ske blint och bör ej överstiga 20 procent av det totala patientantalet. Exempel på protokolls-brott kan vara otillräcklig behandlingstid, annan olämplig behandling och nyutkommen sjukdom.

Adverse events. (AE) kan vara svåra att känna igen då de kan sammanblandas med nydebuterade sjukdomar eller symtom som hör till grundsjukdomen. Sällsynta (typ B) ADR kräver dessutom stora patientmaterial för att dokumenteras, varför man ofta måste kombinera information från flera olika studier. Det är inte ovanligt att denna typ av ADR först upptäcks efter att läkemedlet har kommit ut på marknaden.

Det är därför viktigt att konsekvent metodologi används vid insamling, dokumentation och analys av säkerhetsdata. Icke önskade effekter kan dokumenteras på flera olika sätt där de två vanligaste är spontan rapportering från patienten och observation av prövare eller annan personal.

Dessa frågor kan vara öppna, dvs av arten »Har något ovanligt/oväntat inträffat under ...», vilket ger läkaren, patienten eller deras närmaste omgivning möjlighet att fritt redogöra för alla observationer av »negativ» karaktär. Ett annat förhållningssätt är en specifik utfrågning per system/organklass. Den vanligaste metodiken i fas III är observation av prövare och frågor till patienten. Då denna metod används förekommer ofta checklistor då man aktivt och på ett standardiserat sätt vill samla information om en viss typ av symtom. Vilken typ av registrering man väljer har stor betydelse för vilka fynd man kommer att få och beror bland annat på studerad indikation samt antal och typ av patienter i prövningpopulationen. Det är inte ovanligt att båda typerna av registrering används, varvid den specifika utfrågningen kommer efter den spontana.

Om/när en enskild patient råkar ut för en allvarlig skada i samband med att han deltar i en klinisk prövning skall detta rapporteras till läkemedelsmyndigheterna. Vad som räknas som en allvarlig händelse har fastlagts av olika läkemedelsmyndigheter [2, 6]. Idag finns det en överenskommelse inom ramen för ICH (International Committee of

Tabell I. För att dokumentera en viss symtomfrekvens med 95 procents sannolikhet krävs följande antal patienter.

	Symtomfrekvens, procent		
Antal patienter	1 386	0,1 3 750	0,01 40 053

Harmonization) [6] för vad som är anmälningspliktigt.

Som tidigare nämnts är det svårt och i vissa fall till och med omöjligt att i ett enskilt fall göra en bedömning huruvida läkemedlet har orsakat den observerade händelsen. Olika metoder, alltifrån en bedömning av prövaren baserad på klinisk observation till olika typer av algoritmer, används [7-9]. Säkerhetsdata presenteras vanligen med enkel frekvensberäkning, dvs antalet fall dividerat med antalet exponerade individer. I längre studier används ofta s k life table-metodik som för ett visst symptom också tar hänsyn till tidsförloppet för symtomfrekvensens utveckling [10].

NÄR?

Fas III-prövningarna påbörjas som tidigare nämnts när vissa fundamentala fas II-data såsom påvisande av tilltänkt effekt, dos-respons samt frånvaro av högfrekventa allvarliga icke önskvärda effekter föreligger. De toxicitetsstudier som krävs för att starta fas II-prövningarna räcker som regel för att starta fas III-programmet, men detta är beroende på indikation, behandlingstidens längd samt om kvinnor i fertil ålder kommer att inkluderas.

Fas IV-programmet startas när ett nytt läkemedel godkänts för lansering, eller när ett känt läkemedel accepterats för behandling av en ny indikation. Nu vet man att det fungerar och att de mest frekventa icke önskade effekterna är kända. Fortfarande saknas oftast tillräckligt med data vid långtidsbehandling samt kunskap om lågfrekventa allvarliga icke önskade effekter, s k idiosynkratiska reaktioner. Det senare sammanhänger med det stora patientantal som erfordras för att belägga ovanliga biverkningar (Tabell I).

Det har lett till att många myndigheter idag kräver en s k post marketing surveillance-uppföljning i samband med registrering av ett nytt läkemedel eller en ny indikation.

För att besvara dessa frågeställningar krävs stora patientmaterial och lång tids uppföljning, vilket ställer höga krav på organisation och kvalitetssäkring.

Så kallade multicenterprövningar har blivit allt vanligare för att under en rimlig tid uppnå ett erforderligt antal patienter.

I många multicenterprövningar strävar man efter att uppnå en så stor likhet med vardaglig sjukvård som möjligt. Dessa prövningar benämns management-prövningar, och valida resultat från denna typ av prövning anses allmänt ge en högre grad av generaliserbarhet.

I dessa stora prövningar är det viktigt med en central konsekutiv randomisering av patienterna så att ingen medveten eller omedveten selektion utanför protokollet äger rum. Ett ytterligare krav vid en multicenterprövning är intention to treat (ITT). En konsekvent genomförd ITT-analys kan ge mycket viktig information om prövningsresultatets generaliserbarhet.

Organisation

Varje multicenterprövning bör ha en bra organisation och en tillfredsställande finansiering. Förutom en organisationskommitté bör själva multicenterprövningen också ha en fristående kommitté bestående av 2-3 specialister inom det aktuella ämnesområdet, prövningsmetodik och statistik. Denna grupp övervakar prövningens fortskridande med huvudinriktning på överraskande händelser som kan föranleda närmare utredning och eventuellt avbrott av hela projektet. Organisationskommittén ansvarar för det löpande arbetet vid prövningens genomförande.

Kvalitetskontroll och kvalitetssäkring

Med flera centra och många medarbetare i ett projekt krävs större insatser för att tillförsäkra sig en hög kvalitet i prövningens genomförande (se ruta Grundelement för hög kvalitet). Informationshanteringen är en viktig del i en multicenterprövning, alltifrån patientformulärets ifyllande, monitorering inklusive kontroll av källdata, insamlade, dataprogram, datainmatning och slutlig analys. Hela genomförandet kvalitetskontrolleras med hjälp av monitorfunktionen. Såväl prövarens som monitorns insatser bör slumpvis eller vid behov granskas av en ansvarig för kvalitetskontroll inom företaget. En så-

Grundelement för hög kvalitet

Tre grundelement för att tillförsäkra en studie en hög kvalitet:

1. Skriftliga riktlinjer för kvalitetskontroll (standard operating procedures, SOP).
2. Utbildad personal för monitorering av välinformerade och ansvarstagande kliniska prövare.
3. Kvalitetssäkringssystem med audits och inspektioner utförda av sponsor respektive myndighet.

dan granskning kan också ske från Läkemiddelsverket.

Tillstånd och avtal

För att starta en klinisk prövning krävs tillstånd av Läkemiddelsverket (LV). Innan tillstånd ges granskar LV protokollet och kontrollerar att all erforderlig dokumentation såsom kemi, djurfarmakologi, toxicitet, farmakokinetik och tillgängliga kliniska data föreligger.

Den lokala forskningsetiska kommittén skall också ge sitt tillstånd innan prövningen startar. Här sker en såväl medicinsk som lekmanamässig bedömning av projektet som är till stor hjälp för prövarens etiska värderingar.

I avtalet med sjukvårdsinrättningens huvudman skall sjukvården komma överens med sponsorn, läkemedelsföretaget, om de extra kostnader sjukvården åsamkas i en klinisk prövning. Detta avtal inkluderar även patientavgifter för kontrollbesök som ligger utanför reguljär sjukvård.

Till sist rekommenderas också ett separat avtal mellan prövare och läkemedelsföretaget, sponsorn. I detta avtal regleras ansvar och arbetsinsats samt konsekvenser av eventuella förändringar under studieperioden. Även frågor kring ägandet av data, manuskriptframtagning och publicering kan med fördel inrymmas i avtalet.

Etik

Etiska krav för kliniska prövningar har stadfästas i Helsingforsdeklarationen, först i den ursprungliga versionen [11] och därefter i ett flertal reviderade upplagor. Denna deklaration har antagits över hela världen och utgör idag ett huvuddokument för etiken som all berörd personal bör ha en god kännedom om. Huvudansvaret för att tillförsäkra en tillfredsställande etik i en klinisk prövning ligger alltid hos de kliniska prövarna.

En fundamental del i etiken är informationen till patienten och dennes medgivande. Detta kan vara en svår uppgift där varje prövning får bedömas för sig. Kan en fullständig förklaring av sjukdomen vara negativ? Varje prövare måste överväga hur omfattande information varje patient kan tolerera.

För patienter som ingår i en prövning finns ett väl fungerande försäkringskydd. Förutom den allmänna patientförsäkringen gäller också den s k läkemedelsförsäkringen, som är tecknad av läkemedelsföretaget i Sverige.

Sammanfattning

Denna artikel har diskuterat värdet av en vetenskaplig planläggning och ett kvalitetsmässigt genomförande för att visa att läkemedlet fungerar. För detta

krävs god kunskap i prövningsmetodik och erfarenhet av kliniska prövningar.

Vid planläggning av en ny prövning eller vid granskning av en rapport om ett till synes trovärdigt resultat av en klinisk prövning bör varje kliniskt verksam provare ta ställning till följande elementära frågor:

- Finns det en klart angiven hypotes med en klart definierad effektvariabel?
- Hur representativ är studiepopulationen?
- Hur genomförs randomiseringen av inkluderade patienter?
- Sker blindning av patienter och provare, framför allt avseende mjuka effektvariabler?
- Är doseringen av det studerade läkemedlet och aktiv kontroll relevant för slutsatsen om jämförande effekter?
- Sker all effekregistrering och utvärdering enligt prövningsplanen eller har nya tillkommit och i så fall varför? Har analyser ej nämnda i protokollet lyfts fram som primära? (Denna fråga är ofta svår att besvara om protokollet ej tillräckligt väl redovisats i metodavsnittet.)
- Sker en sammanställning av alla behandlingsavbrott och dess orsaker och hur hanteras dessa i slutanalysen?
- Blir slutsatsen kongruent med uppnådda resultat och är givna terapirekommendationer relevanta utifrån prövningsresultatet?

När dessa till synes enkla och hanterbara frågor och principer har beaktats och besvarats på ett entydigt sätt och ett erforderligt antal patienter studerats finns all anledning att tro att prövningen skall kunna genomföras på ett optimalt sätt om det är ett protokoll som granskas, eller att erhållna resultat som presenteras i artikeln kan anses slutgiltiga.

Referenser

1. Pocock S. Clinical trials; a practical approach. Chichester: John Wiley & Sons Ltd, 1983.
2. Committee for Proprietary Medicinal Products, Efficacy Working Party (1990). Good clinical practice for trials on medicinal products in the European Community. European Commission. Pharmacology & Toxicology 1990; 67: 361-72.
3. The Consort statement, Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. JAMA 1996; 276: 637-9.
4. Altman DG. Better reporting of randomised controlled trials: the CONSORT statement. BMJ 1996; 313: 570-1.
5. Schultz KF. Randomised trials, human nature, and reporting guidelines. Lancet 1996; 348: 596-8.
6. ICH Harmonized Tripartite Guideline – E2 (1994). Clinical safety data management:

Definitions and standards for expedited reporting. Rockville: International committee on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use (ICH). Federal Register on March 1, 1995 (60 FR 112 84).

7. Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Unexpected or toxic drug reaction assessment (imputation). Actualization of the method used in France. Thérapie 1985; 40: 115-22.
8. Hutchinson TA, David AP, Spiegelhalter DJ, Cowell RG, Roden S. Computerized aids for probabilistic assessment of drug safety. I: A spreadsheet program. Drug Information Journal 1991; 25: 29-39.
9. Hutchinson TA, Leventhal JM, Kramer MS, Karch FE, Lipman AG, Feinstein AR. An algorithm for the operation assessment of adverse drug reactions. II: Demonstration of reproducibility and validity. JAMA 1979; 242: 633-8.
10. Abt K, Cockburn ITR, Guelich A, Krupp P. Evaluation of adverse reactions by means of the life-table method. Drug Information Journal 1989; 23: 143-9.
11. The world medical association declaration of Helsinki, 18th World Medical Assembly, Helsinki, Finland, 1964.



MISSÖDEN MISSTAG MISSBRUK

i sjukvården

Vad händer i slutna rum då läkare blir problem? Hur löser man konflikter vid missöden i vården? Vem kan ge ett bra stöd till anmälda läkare?

Under 1994–95 publicerade Läkartidningen 21 artiklar om problemläkare, läkarproblem, ansvarsfrågor och patientförsäkringen. De har nu samlats i ett 80-sidigt häfte, som kan beställas med kupongen nedan.

Pris 75 kronor. Vid 11–50 ex 67 kronor, vid högre upplagor 63 kronor/exemplar.

Beställer härmed

..... ex Missöden, Misstag,
Missbruk

.....
Namn

.....
Adress

.....
Postnummer/Postadress

Insändes till Läkartidningen,
Box 5603, 114 86 Stockholm

Märk kuvertet »Missöden»
Telefax 08-20 76 19