


Kraven skärps på klinisk forskning

De nya EU-reglerna börjar gälla den 1 maj

 Flera nya lagar och författningar är på väg att sjösättas i Sverige i och med införandet av EUs kliniska provningsdirektiv (2001:20). I korthet betyder detta att kliniska provningar med läkemedel måste ske i enlighet med god klinisk provningssed efter den 1 maj 2004. En del regler finns redan i dagens författningar, men mycket tillkommer.

PIERRE LAFOLIE
docent, överläkare, avdelningen för klinisk farmakologi, Karolinska Universitetssjukhuset Solna
(pierre.lafolie@ks.se)

II EUs kliniska provningsdirektiv 2001:20 [1] är resultatet av sex års arbete i EU-parlamentet och EU-kommissionen med att införliva god klinisk provningssed (GCP) i en europeisk modell. Det syftar till att harmonisera den inre marknaden, få snabbare processer jämfört med yttre konkurrenter (USA) och skapa förutsättningar för en framgångsrik europeisk bioteknik- och läkemedelsindustri. Typiskt är därför att arbetet inom EU-kommissionen handlades av Generaldirektoratet för näringsliv (DG Enterprise) och inte av Generaldirektoratet för forskning (DG Research). Under arbetet har man framför allt tagit hänsyn till den europeiska industrins globala konkurrenskraft, men också till patientintressen. Den akademiska forskarvärlden har i stort lämnats utan inflytande i framtagandet av direktivet.

Direktivets betydelse

Provningsdirektivet innefattar en mängd detaljföreskrifter. Det skall börja gälla senast den 1 maj 2004 i varje medlemsland. Detta har hittills avspeglat sig i en i riksdagen antagen proposition om en ny lag om etikprovning av forskning som trädde i kraft den 1 januari 2004 [2], en ny läkemedelslag samt en reviderad författning från Läkemedelsverket. De relativt nyligen beslutade regelverken om Biobankslagen och Personuppgiftslagen kan ses som en del av harmoniseringen. Provningsdirektivet anger att det omfattar alla »medicinal products«, i den svenska översättningen läkemedel, men kontakter med Läkemedelsverket ger besked om att dokumentation för registrering av medicinsk-tekniska produkter, liksom naturläkemedel, förutsätts vara baserad på kliniska försök utförda i enlighet med god klinisk provningssed. Dessutom, inom

WHO pågår för närvarande ett arbete som syftar till att implementera GCP-krav vid alla former av intervenerande humanforskning [Kjell Strandberg, Stockholm, pers medd, 2003]. Slutsatsen blir att god klinisk provningssed kommit för att stanna och att det kan komma att införlivas på allt fler områden i framtiden. Vad innebär det för den kliniske forskaren idag i Sverige?

Direktivets innehåll – några delar

Provningsdirektivet innebär att medlemsstaterna senast den 1 maj 2004 måste ha tagit fram eller anpassat sina nationella regelverk till direktivets innehåll. Direktivet vill i första hand skydda utsatta grupper från forskning som inte är till direkt nytta för dem. Det gäller särskilt barn, äldre och förståndshandikappade vuxna.

Svar från myndigheten vid ansökan måste lämnas inom 60 dagar (Figur 1), uteblivet svar är att betrakta som ett godkännande. Eventuella frågor från myndigheten, och sökandens svar, måste avklaras inom de angivna 60 dagarna. Om det uppkommer olika uppfattningar om ett projekt mellan olika myndigheter, mellan olika etikkommittéer eller mellan myndighet och kommittéer, har landet vid internationella multicenterstudier endast rätt till en uppfattning (»opinion«).

Om studien är »prövarinitierad« (kommersiell sponsor saknas) ikläds prövaren det ansvar som åligger sponsor (se definitioner i Faktaruta). Detta innebär bland annat skyldighet att löpande analysera uppkomna misstänkta biverkningar och rapportera in dem till ett europeiskt datasystem (AE, adverse events, och SAE, severe adverse events). Det nya namnet för detta system blir SUSAR (spontaneous unexpected severe adverse reaction). Sponsor har också skyldighet att ha SOP (standard operating procedures) för alla moment i studien, att tillse att granskningar genomförs och att läkemedel tillhandahålls utan kostnad för patienten. Sponsor skall anmäla avbruten studie

II Förkortningar och begrepp

CRF: Case record form. Ett dokument (papper eller elektroniskt) som utformats för att samla in data i enlighet med protokollet för varje patient i studien.

IB: Investigator's brochure. En samling icke-kliniska och kliniska data om en produkt, relevanta inför en humanstudie.

ICH: International conference on harmonisation. En uppsättning regler för klinisk läkemedelsforskning gemensamma för EU, USA och Japan.

GCP: Good clinical practice, god klinisk provningssed. En standard för design, genomförande, övervakning, kontroll, analys och rapportering av kliniska studier som skapar tilltro till data, att rapporterade resultat därmed är korrekta och tillförlitliga och att studiepersonernas rättigheter, integritet och sekretess bevarats.

GMP: Good manufacturing practice, god tillverkningsed. Principer för kvalitetsmässigt genomförande vid tillverkning av läkemedel för humant bruk.

SOP: Standard operating procedures. Detaljerade skriftliga instruktioner för att uppnå enhetlighet i utförandet av en specifik funktion.

Sponsor: En individ, ett företag, en institution eller en organisation som tar ansvar för initiativ, ledning och/eller finansiering av en klinisk studie.

En av de största förändringarna i det nya systemet jämfört med idag är att forskare utan kommersiell sponsor blir sin egen »sponsor«. Därmed synliggörs för forskaren ett betydligt mer långtgående ansvar än hittills.

inom 15 dagar till myndighet och etikkommitté, och avslutad studie skall rapporteras inom 90 dagar [3-6].

Good clinical practice, GCP

GCP som begrepp har funnits i decennier i USA, uppbackat av en stark läkemedelsmyndighet (Food and Drug Administration, FDA) med legalt ansvar för landets etikkommittéer och med befogenhet och resurser för inspektioner av klinisk provningsverksamhet på olika nivåer. I Europa stiftade Frankrike GCP-regler 1987, Storbritannien införde liknande regler 1988 och i Sverige anslöt vi oss till de nordiska GCP-reglerna 1989.

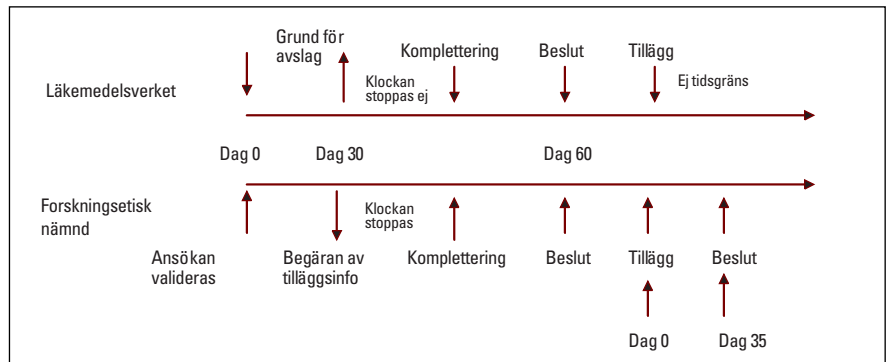
Under 1980-talets andra hälft utvecklades

lades ett gemensamt samtal mellan de regulatoriska myndigheterna och läkemedelsindustrin i USA, Europa och Japan. Avsikten var att harmonisera GCP och de myndighetskrav som ställdes vid registrering av nya läkemedel, så att ett globalt system skulle kunna uppnås. Detta arbete kom att kallas ICH-GCP (International conference on harmonisation). 1995 kunde man publicera de första grundläggande dokumenten, bland annat de som detaljreglerar prövarens, etikkommittéernas och sponsors skyldigheter [6]. Detta innebär i ett slag att enhetliga regler infördes i global skala. I och med den utökade inspektionsrätten kunde nu kliniska studier läggas var som helst i världen, kvaliteten måste ju vara i enlighet med ICH-GCP-standard, och arbetet kunde nu lätt kontrolleras genom inspektioner. Snabbt kom en explosionsartad utveckling i Östeuropa, Sydamerika och Asien, en utveckling som fortfarande pågår. I dessa länder med hög patienttillgång och knappa resurser blev regelverket ett tydligt kvalitetsmål som intresserade kliniker snabbt implementerade. Därmed kunde man i dessa länder dra till sig internationella kliniska prövningar och skapa resurser för utbildning, egen forskning och ökad patientnytta. Arbetet inom ICH-GCP fortgår alltjämt. Man går nu igenom olika terapiområden för att fastställa kvalitetsregler område för område [5].

Innehållet i god klinisk prövningssed

God klinisk prövningssed innebär ett detaljerat och byråkratiserat regelverk. Det skjuter in sig på centrala moment av kvalitetssäkring, med bland annat extern övervakning av studieprojekten, att det finns detaljerade regler för hur ändringar genomförs, vilka data som måste finnas tillgängliga på prövningscentrumet, innehåll i prövarens curriculum med mera [6].

GCP-regelverket syftar inte endast till att garantera framtagandet av kommersiella produkter. Det innebär också en säkerhet för patienten att inte behöva utsättas för »onödig« forskning, bland annat genom detaljerade krav på de forskningsetiska kommittéernas arbete. GCP tar här självklart sin utgångspunkt i Helsingforsdeklarationen. För ett centrum som vill arbeta med full klinisk prövningssed brukar den första erfarenheten vara överväldigande – senare finner sig en trygghet i att man till alla delar klarar en genomlysning. Dessutom brukar enligt min erfarenhet den nyvunna GCP-kompetensen leda till många »spin off«-effekter: Man får anledning att skapa rutiner för andra vårdverksamheter, fastställa delegationer, ta fram sig-



Figur 1. Ansökan om tillstånd till klinisk läkemedelsprövning avses bli mer samordnad mellan forskningsetiknämnderna och Läkemedelsverket. Bland annat införs en maximal handläggningstid på 60 dagar, vilken ska rymma en frågerunda. Dessutom kommer beslut i regional forskningsetisk nämnd att kunna överklagas till högre instans. För bägge instanserna är samtliga ansökningar avgiftsbelagda.

neringslista, etablera vårdprogram med förändringsinnehåll med mera.

Kritikerna hävdar att prövningsdirektivet innebär att onödig byråkrati skapas, att forskningen (särskilt den utan kommersiell sponsor) får kraftigt ökade kostnader utan mervärde och att forskningen leds in till ett sakta utvidgande av kunskap i stället för att uppmuntra till innovation och »serendipity« [7-9].

Det torde vara klart att forskning enligt GCP blir mer detaljstyrd och processinriktad, men den blir också mer trovärdig och genererar mer valida data. Det är inte bara på forskaren och sponsor som kraven skärps, även för myndigheter och forskningsetikkommittéer ökar kraven på genomtänkta arbetsprocesser med kvalitetssäkrade rutiner, reglerade handläggningstider och överklagandemöjligheter [1-4, 6, 10].

Den nya forskningsetiklagen i Sverige

Propositionen antogs av riksdagen den 4 juni 2003, och lagen trädde i kraft den 1 januari 2004. Behandlingen har varit i stort utan konflikter. Miljöpartiet önskade få in fler lekmän i kommittéerna men gav med sig under senare rundor. Trots det ökar antalet lekmän i kommittéerna. Enligt förslaget skall en central nationell forskningsetisk nämnd skapas, med ett mindre antal vetenskapsmän och lekmän. Ordförande här, liksom i alla tillkommande nämnder, är en domarkompetent jurist. Detta organ är överordnad instans; hit kan forskare överklaga lägre nämnders beslut, och praxis kan utvecklas här. I landet inrättas ett antal forskningsetiska nämnder, innefattande såväl medicinska som andra fakulteter. Varje forskningsetisk nämnd kan välja att inrätta ett antal avdelningar. Varje avdelning skall bestå av tio ledamöter med vetenskaplig kompetens och fem lekmän. Enligt enmansutredaren professor Gisela Dahlquist är avsikten att varje avdelning skall hantera cirka 300 ärenden per

år. Samtliga ärenden kommer att avgiftsbeläggas. Viss samordning avses ske mellan de forskningsetiska nämnderna och Läkemedelsverket.

Ansökan om tillstånd till klinisk prövning

En ansökan om klinisk prövning av ett läkemedel inleds med att prövaren (sponsor) ansöker om ett så kallat EUDRACT-nummer, ett inom EU gemensamt nummer för studien. Denna ansökan innehåller en beskrivning av protokollet, talar om var studien skall genomföras, vem som är ansvarig juridisk person och att tillverkning av försöksläkemedlet sker i enlighet med god tillverkningsssed (GMP). Denna ansökan lämnas till EUDRACTs databas, vilken administreras av EMEA, den europeiska läkemedelsmyndigheten. Efter att ett nummer erhållits kan ansökan till myndigheten (Läkemedelsverket) göras.

Läkemedelsverkets ansökningsblankett är delvis gemensam med etiknämndens blankett [10]. Här redovisas försöksläkemedel, vetenskaplig uppläggning, märkningsförslag och liknande frågor. För etikansökan tillkommer studiespecifika frågor liknande dem som idag ställs i etikansökan, inklusive krav på patientinformation och eventuella samtycken. Nytt är frågor om ekonomiska bindningar. Etiknämnden, liksom Läkemedelsverket, måste lämna besked inom 60 dagar. Om komplettering begärs »stoppas klockan«, och sökanden kan svara på frågorna i sin egen takt. Klockan för etiknämnden startar igen när svaren inkommer.

Det verkar inte orimligt att tro att alla dessa krav som uppkommer redan vid ansökningstillfället kan utgöra en broms för enskilda kliniska forskare, i synnerhet i de fall forskaren också är formell sponsor. Situationen har lett till inlägg med oro över läkemedelsindustrins starka inflytande på de regulatoriska proces-

ANNONS

ANNONS

serna och därmed indirekt på de granskande myndigheterna [11].

Hot eller möjlighet?

Den europeiska harmoniseringen innebär att länder som Tyskland, Storbritannien och Holland nu måste skärpa sina krav på fas 1-studier, där man tidigare haft en mycket förenklad ansökningsprocess. Det blir mer likt den svenska ansökningsproceduren. Här finns en möjlighet för Sverige. Vid i övrigt oförändrade villkor mellan länderna kan detta komma att leda till fler studier i denna fas i Sverige.

Nackdelen med direktivet är dock uppenbar, även om kritiken är mer generell. För den akademiska forskningen utan kommersiell sponsor ökar komplexitetsgraden med ansökan och uppföljning av studien logaritmiskt. Det torde framgent bli mer eller mindre omöjligt för mindre forskargrupper att hålla kontroll på alla delar i ett forskningsprojekt utan att ha tillgång till expertis i GCP-frågor. Och hur skall man i ett team eller på en klinik få till stånd övervakning, som ju måste göras av en oberoende part? För kommersiella aktörer innebär direktivet en fördyring, men samtidigt kan kostnaden hämtas in genom kortare ledtider till färdig produkt. För större offentliga aktörer, till exempel Wellcome Trust Foundation i Storbritannien eller EORTC i Frankrike, innebär detta i stället en ren fördyring av projekten med 4–6 gånger [12]. Man räknar alltså med väsentliga försämringar till följd av direktivet, trots att man redan tidigare anpassat sina verksamheter till GCP-kraven [13]. För samma akademiska forskningsmedel produceras helt enkelt mindre forskning [7-9, 12]. Vid ett möte den 18 mars 2003 i EU-parlamentet, under ledning av vice talman Charlotte Cederschiöld, med forskare, industrifolk, parlamentariker, patientorganisationer och medlemmar från kommissionen uttrycktes starka farhågor för denna utveckling från akademins sida.

Svaret från Philippe Brunet, Generaldirektoratet för näringsliv [12], blev att vi inget kan göra i dagsläget. Blir det så att den akademiska läkemedelsforskningen blir lidande »måste vi avvakta några år för att studera effekterna och ta ställning till detta i särskild ordning«. Det förefaller därför troligt att liknande problem för obunden akademisk läkemedelsforskning som rapporterats från Storbritannien och Frankrike kan förväntas i Sverige. Detta kan ha betydelse inte bara för den rent akademiska forskningen, utan också för till exempel landstingens forskningsprojekt kring läkemedelsanvändning och läkemedelsekonomi.

Även andra diskussioner har förts

fram i ljuset av implementeringen. Intresseorganisationer har till exempel diskuterat hur etiknämnder skall kunna inspekteras för att allmänheten skall bli säker på att etiknämnderna alltid tillvaratar patientens intressen [14], något som dock inte införs med den nya forskningsetiska lagen i Sverige. I Danmark har debatten också lett fram till ett behov av att skapa GCP-centrum tillgängliga för akademien för att hjälpa forskarna att möta kraven [15]. Man räknar i Danmark med att behöva ett GCP-centrum vid varje danskt universitetssjukhus (totalt fyra) till en årlig kostnad av 7–10 miljoner danska kronor.

Så var står vi?

Utän större förankring i forskarvärlden har alltså en ny lag för forskningsetik sjösatts. Vi ser en helt ny ordning växa fram med en skarpare kravbild på den kliniske forskaren än vad vi tidigare varit i närheten av, åtminstone när det gäller detaljkontroll av forskarens arbete. I grunden för denna utveckling ligger kanske tidigare oetiska forskningsprojekt, osanna vetenskapliga redovisningar, påhittade data eller bias i de vetenskapliga publikationerna. Systemet medger nu identifikation av rena falskrieringar långt tidigare än vad som tidigare varit möjligt. Eftersom en av drivkrafterna är att skapa tillförlitlig forskning med valida data kan vi sannolikt förvänta oss att regelverket kring god klinisk prövningssed kommer att sprida sig vidare från rent läkemedelsorienterade studier till annan behandlingsforskning. Detta inkluderar i princip redan idag forskning kring medicinsk-tekniska produkter och diagnostika, och förmodligen på sikt alla former av intervenerande klinisk forskning.

Slutsatsen blir att Sverige kanske inte är så illa rustat i ett europeiskt perspektiv. Det viktigaste torde vara att vi rustar oss kompetensmässigt. Det europeiska vetenskapsrådet (ESF, European Science Foundation) har nyligen gett ut en kursplan för god klinisk prövningssed avsedd för kliniska forskare och anpassad till alla former av intervenerande studier [16]. Denna bildar en god grund för den kliniska forskarens kompetens, men också för ledamöter i forsknings-etiska nämnder, anslagsgivande organisationer med flera.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. Directive 2001/20/EC of the European parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the

member states relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. <http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-1/home.htm>

2. Ny lag om etikprövning av forskning. <http://www.riksdagen.se/BIK/beslut.asp?ptrnr=2185>
3. EMEA: <http://www.emea.eu.int/>
4. EMEA: <http://www.emea.eu.int/index/ICH>
5. ICH: <http://www.ich.org/ich1bis.html>
6. ICH: <http://www.ich.org/pdf/ICH/e6.pdf>
7. Watson R. EU legislation threatens clinical trials. *BMJ* 2003;326:1348.
8. Piccart MJ, Goldhirsch A, Martin M, Crown J, Jakesz R, Mouridsen HT, et al. European academic fight for the health of clinical trials. <http://bmj.bmjournals.com/cgi/eletters/326/7403/1348-a#34153>
9. Rollinson CM. The EU Clinical Trials Directive also impacts Phase 1 studies. <http://bmj.com/cgi/eletters/324/7347/1169>
10. Implementing texts for Directive 2001/20/EC – for consultation. <http://pharmacos.eudra.org/F2/pharmacos/dir200120ec.htm>
11. Bardelay D, Kopp C. Commentary: Concern over drug industry's influence on regulatory policy in Europe. *BMJ* 2002;325:1167.
12. European forum for good clinical practice: http://www.efgcp.org/webdocs/conf/Conf_20030318_meeting.pdf
13. Marinus A. Quality assurance in EORTC clinical trials. European organisation for research and treatment of cancer. *Eur J Cancer* 2002;38 Suppl 4:159-61.
14. Dent NJ, Sweatman WJ. Can non-regulators audit independent ethics committees, and if so, how? *Qual Assur* 2001 Jan–2002 Mar;9:43-54.
15. Krogsgaard K, Andreasen PB. How to establish GCP-units in Denmark? *Ugeskr Laeger* 2003;165:1665-7.
16. European Science Foundation. A European syllabus for training clinical investigators. http://www.esf.org/esf_domain_home.php?section=2&language=0&domain=2



= artikeln är referentgranskad