



Elham Hedayati MD PhD
Rare Diseases 24 februari, TEAMS 12-15



**Karolinska
Institutet**

 **KAROLINSKA**
UNIVERSITETSSJUKHUSET

Varför kliniska studier?

Olika typer av studier

Varför delta i klinisk studie

Forskningsprotokoll

GCP= God klinisk praxis

Lagar, direktiv och riktlinjer

Kvalitetskontroller

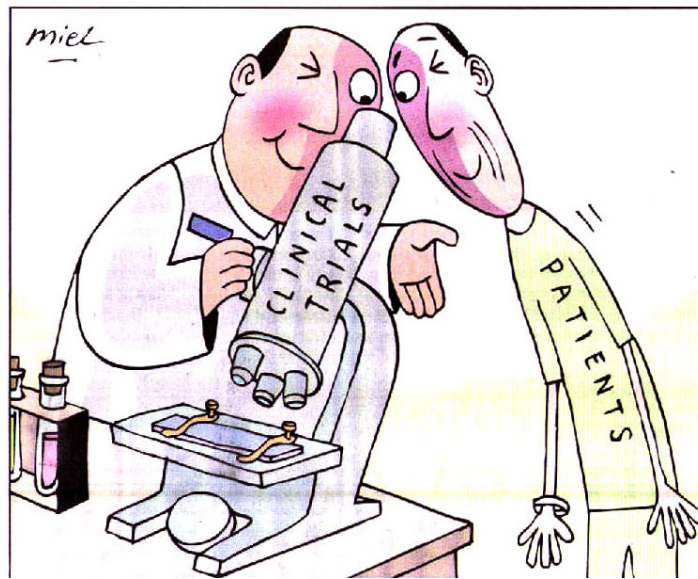
Åtgärder på K med syfte att öka antalet kliniska studier med hög kvalitet

Karolinska Universitetssjukhusets databas för kliniska studier





Varför kliniska studier?



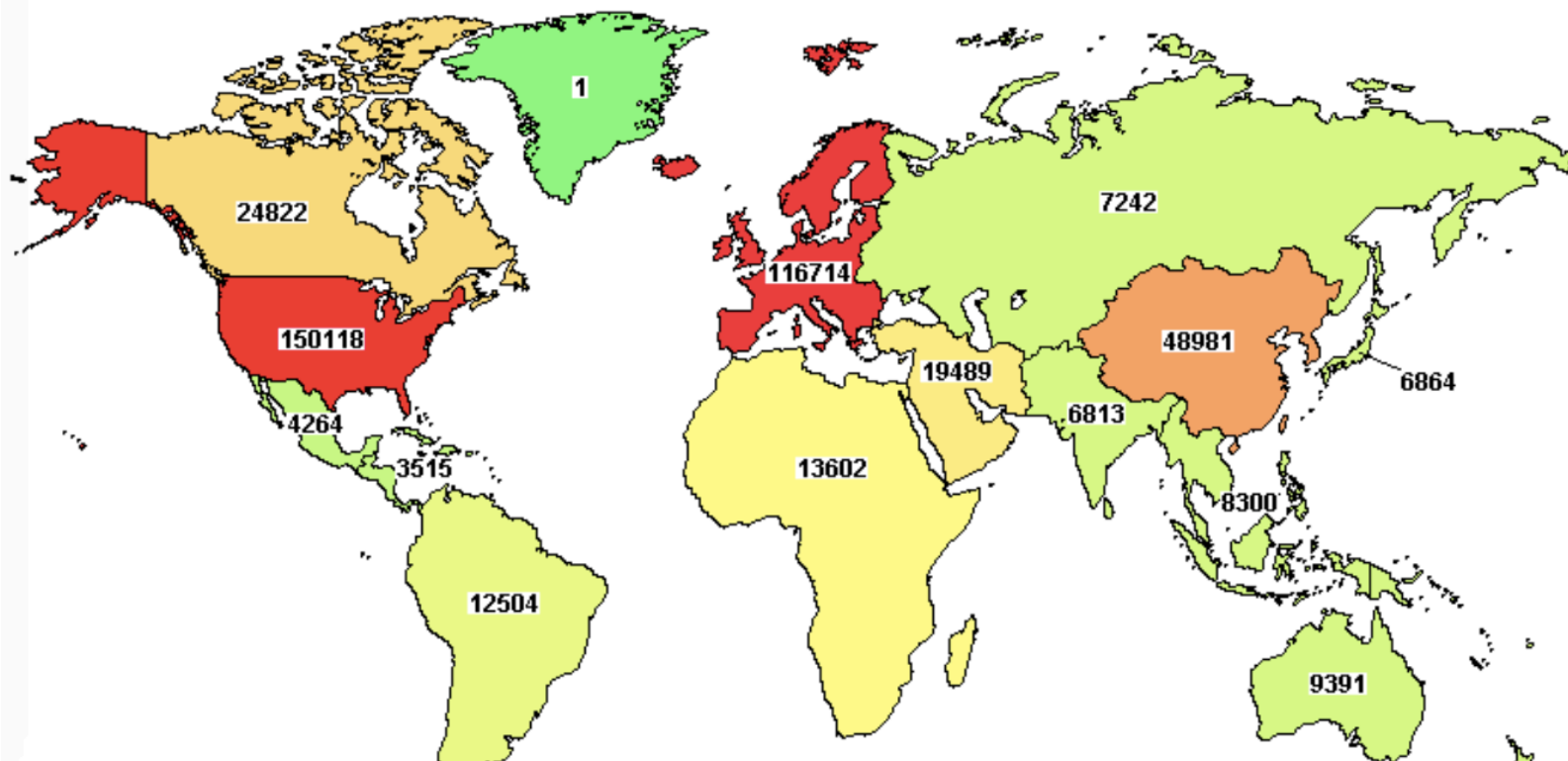
- ❖ Före studier på människa har tester utförts på flera olika sätt i laboratorieförsök och i djurförsök.
- ❖ Kliniska studier genomförs för att testa nya diagnostiska metoder, produkter eller behandlingar; samt att följa upp de.
 - Intervention- vs observationsstudie.
- ❖ Kliniska studier är en förutsättning för att nya läkemedel/MTP ska godkännas och för att de ska kunna användas inom sjukvården.

Kliniska studier utgör en viktig länk mellan grundforskning och klinisk praxis.¹



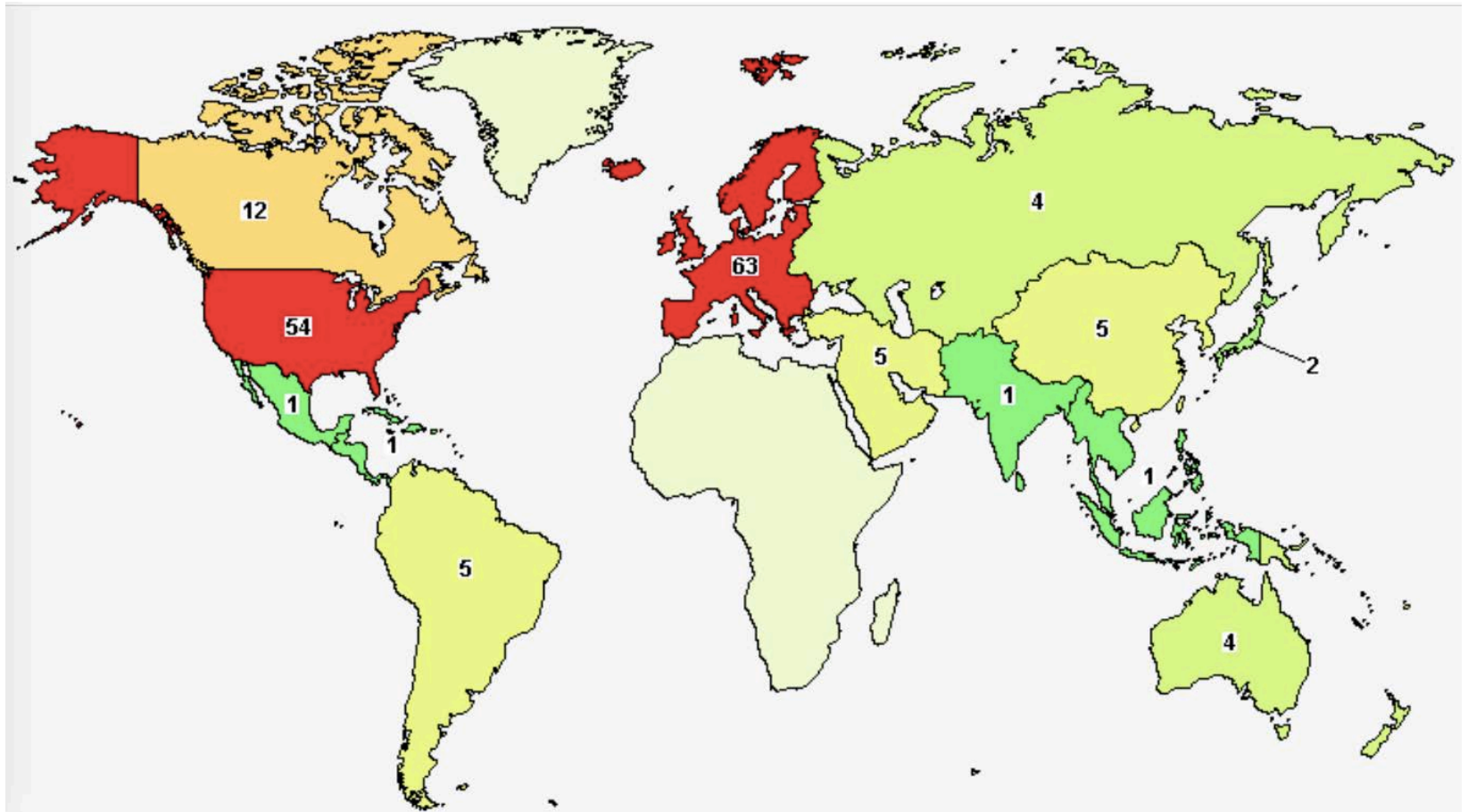
405,612 studier globalt

On the map below, click on a region to show a more detailed map (when available) or see a list of studies with locations in that region (when a detailed map is not available).



<https://clinicaltrials.gov/ct2/search/map?map=>

115 Studier, Rare Disease



<https://clinicaltrials.gov/ct2/results/map?recrs=abd&cond=Rare+Diseases&map=>

Europe

63

Austria	3	[studies]
Belgium	1	[studies]
Bulgaria	1	[studies]
Denmark	1	[studies]
Finland	1	[studies]
France	27	[studies]
Germany	25	[studies]
Greece	2	[studies]
Iceland	1	[studies]
Italy	16	[studies]
Lithuania	1	[studies]
Netherlands	5	[studies]
Poland	1	[studies]
Portugal	1	[studies]
Romania	1	[studies]
Serbia	1	[studies]
Spain	6	[studies]
Switzerland	1	[studies]
United Kingdom	8	[studies]

<https://clinicaltrials.gov/ct2/results/map/click?map.x=555&map.y=1384&recrs=abd&cond=Rare+Diseases&map=EU&mapw=1409>



Olika typer av studier

Olika typer av studier

- ❖ Klinisk prövning för att studera effekt, säkerhet, biverkning av en behandling:
 - Behandlingsstudier, undersöker behandlingsmetoder, såsom kirurgi, strålning, kemoterapi

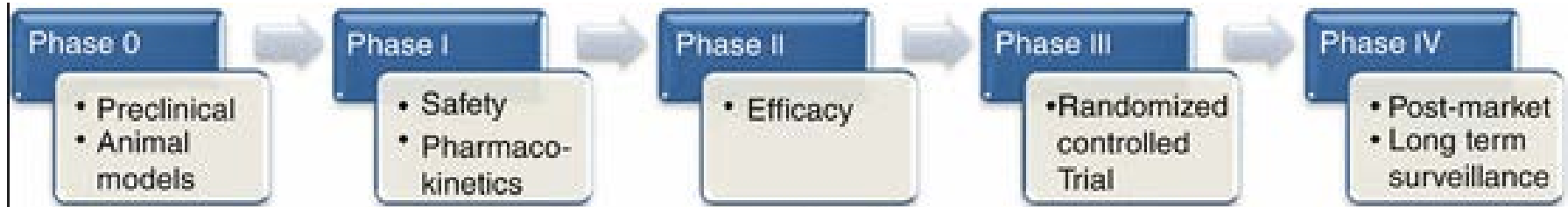
Varför kliniska prövningar?

Syftet med att genomföra kliniska prövningar är att få effektiva och säkra behandlingar. Genom att undersöka;

1. hur kroppen reagerar av läkemedlet
2. effekterna av läkemedlet
3. om läkemedlet fungerar annorlunda hos yngre och äldre
4. hur effektivt läkemedlet är jämfört med tidigare behandlingar
5. hur läkemedlet påverkas av andra läkemedel
6. vilken dos ska vi använda
7. hur säker behandlingen är
8. vilka är biverkningarna



Faser i kliniska studier



Fas I, Först i människan, antingen friska frivilliga eller som onkologiska patienter där flera behandlingslinjer har getts. Start av engångsdos och noggrann övervakning.

Fas II, patienter, en homogen grupp, ca 100 deltagarna, undersöker effekt, säkerhet och lämplig dos.

Fas III, bredare patientgrupp, 1000 tals deltagare, multicenter, oftast jämförande studier, eventuellt med placebo. Bekräfta effekt- och biverkningsmönster.

Fas IV, långsiktig uppföljning, efter myndighetsgodkännande, långsiktiga effekter och sällsynta biverkningar.

2.ClinicalTrials.gov. Learn about clinical studies. <https://clinicaltrials.gov/ct2/about-studies/learn>. Accessed June 4, 2018.

3.US Food and Drug Administration. The FDA's drug review process: ensuring drugs are safe and effective. <https://www.fda.gov/drugs/resourcesforyou/consumers/ucm143534.htm>. Accessed June 4, 2018.

4.ClinicalTrials.gov. ClinicalTrials.gov protocol registration data element definitions for interventional and observational studies. <https://prsinfo.clinicaltrials.gov/definitions.html>. Updated June 29, 2017. Accessed June 4, 2018.

5.Chin R, Lee BY. Principles and Practice of Clinical Trial Medicine. Amsterdam, The Netherlands: Academic Press; 2008:3-16.

Studiedesign

I fas III- och vissa fas II-studier kan patientpopulationen randomiseras och stratifieras. Den ultimata designen inom klinisk forskning är en vetenskapligt rigorös, randomiserad och välkontrollerad studie.

	Definition	Syfte
Randomisering	Patienterna tilldelas slumpmässigt till en av försöksarmarna (experimentell eller kontroll)	Minskar bias bland både prövare och kohort
Stratifiering	Patienterna sorteras efter egenskaper (t.ex. sjukdoms omfattning) som kan påverka resultatet av studien Skapar randomiserade grupper som är jämförbara.	Gör det möjligt för prövare att undersöka effekterna av behandlingen i patientundergrupper

Blindad

För att ytterligare minska risken för bias kan randomiserade prövningar ibland vara "blindade".

Enkel-blindad studier är de där patienterna inte vet vilken intervention de får förrän studien är över.

Dubbel-blindad studier är de där varken patienten eller forskarna vet vilken intervention de får förrän studien är över.

Andra typer av studier

- ❖ Observationsstudier, långtidsövervakning utan aktivt studiemått
- ❖ Diagnostiska studier, nya metoder för att identifiera sjukdom
 - ❖ Screeningstudier; tidigt upptäckt.
- ❖ Kvalitativa studier, forskaren brukar göra djupintervjuer
- ❖ Förebyggande studier; sjukdomsrisk och sätt att minska denna risk.
- ❖ Quality-of-Life/Supportive Care/Palliative Care Trials



Varför delta i klinisk studie?

Varför delta i klinisk studie?

Möjliga fördelar;

- Möjlighet till ny (och bra) behandling
- Bidra till ökad kunskap om behandlingen
- Kontinuitet (läk och ssk)
- Strukturerad och planerad uppföljning

Möjliga nackdelar;

- Eventuellt ingen effekt (eller inte bättre än SOC)
- Möjligen okända biverkningar
- Fler besök på sjukhuset än vid rutinen





Forskningsprotokoll

Forskningsprotokoll

En klinisk studie utförs enligt en forskningsplan som kallas protokollet.
Den innehåller följande information:

- Anledningen till att studien genomfördes

- Vem får delta i studien (kriterierna för stödberättigande)

- Antalet deltagare som behövs

- Flödesschemat för tester, besök, eller behandling och doser

- Studiens längd

- Vilken information kommer att samlas om deltagarna



GCP = Good Clinical Practice
Lagar, direktiv och riktlinjer
Kvalitetskontroller

GCP= Good Clinical Practice

- ❖ En internationell etisk och vetenskaplig kvalitetsstandard för kliniska studier
- ❖ Skyddar studiedeltagarnas säkerhet, integritet och välbefinnande
- ❖ Tillförlitliga och trovärdiga uppgifter; Design, implementering, dokumentation och rapportering

Viktigt för patienten

- ❖ Informerat samtycke, undertecknas tillsammans med PI
- ❖ Frivillig, möjlighet att när som helst dra sig ur under studien
- ❖ Följsamhet, både behandling och besök
- ❖ Dokumentation om biverkningar och oväntade händelser



Lagar, direktiv och riktlinjer för kliniska prövningar

Internationella



Europeiska



Nationella



Kvalitetskontroller

Från sponsorn/företaget; Övervakning regelbundet, Audits

Inspektion från Läkemedelsverket

Inspektion från EMA

Inspektion från FDA

Kan förekomma före, under eller efter att studien stängts

Kan vara rutininspektion eller riktade inspektioner när något inte är optimalt i studien

Vanligaste fynden

Bristfällig dokumentation i journaler, viktig med dokumentation av alla biverkningar, AE/SAE

Avvikelser från protokollet

Monitorering är otillräcklig

Dokument som saknas, inte skickas/godkänts av EPM/LV

CLINICAL TRIAL AWARENESS



85% OF CLINICAL TRIALS FAIL TO RETAIN ENOUGH PATIENTS



80% OF CLINICAL TRIALS FAIL TO FINISH ON TIME



50% OF SITES ENROLL ONE OR NO PATIENTS IN THEIR STUDIES



40% OF THE TOTAL US PHARMACEUTICAL CLINICAL TRIAL BUDGET GOES TOWARD RECRUITMENT (\$1.89B)



30% OF PATIENTS DROP OUT OF A CLINICAL TRIAL

SOURCE: NUTTAL, AIDAN. "CONSIDERATIONS FOR IMPROVING PATIENT RECRUITMENT INTO CLINICAL TRIALS." </>CONSIDERATIONS FOR IMPROVING PATIENT RECRUITMENT INTO CLINICAL TRIALS</>. RDP CLINICAL OUTSOURCING, 23 MAR. 2012. WEB. 17 NOV. 2015.

Åtgärder på K med syfte att öka antalet kliniska studier med hög kvalité



Karolinska
Institutet

**KAROLINSKA**
UNIVERSITETSSJUKHUSET

Utbildning, Resurser och Nätverk

- Prävarskolan- Kliniska doktorander/ post-docs (Regionalt)
- Forskningssjuksköterskeskolan (Regionalt)
- FoU akademi för icke vårdpersonal (K)
- Utbildningssamordnare (Regionalt)
- FoU-rättskanseli (Avtal och GDPR, K)
- Avd för forskningsstöd, FoU ledningen (Budget, ekonomi, K)
- Forum för Karolinska Prövningsenheter (Regionalt)
- Forum för erfarna prövare (Regionalt)

Stöd för verksamhetschefer

Sedan tidigare vidtagna åtgärder vid Karolinska Universitetssjukhuset:

1. Ansvarsintyg
2. GCP-utbildning (Subventionerad och prissänkt från 3000 kr till 300 kr)

Nya vidtagna åtgärder:

1. **Lärtorget – utbildning** ”Grundläggande kurs i etik för kliniska studier”
2. **Checklista – vad behövs för att starta en klinisk studie**
(inkl regelefterlevnad samtlig regelverk och lagar inkl K policys)
3. **Checklista för egenkontroll** - process för egenkontroll inom kliniska studier
4. **Sjukhusövergripande riktlinje** avseende hur Etikprövningslagstiftningen och lag om oredlighet i forskning ska tillämpas för att säkerställa regelefterlevnad
5. **Inrättande av K Råd för god klinisk forskningssed** för hantering av ärenden rörande oredlighet i forskning samt Etikprövningslagstiftning

Karolinska Universitetssjukhusets databas för kliniska studier

Ett arbetsinstrument för medarbetare som jobbar
med kliniska studier



**Karolinska
Institutet**

KAROLINSKA
UNIVERSITETSSJUKHUSET

Karolinska Universitetssjukhusets databas för kliniska studier

R



I databasen registreras alla kliniska studier som hör till sjukhusets verksamhetsområde. Den ger en samlad bild över alla planerade, pågående och avslutade studier samtidigt som det administrativa arbetet för enskilda studier förenklas. Inom kort kommer databasen även bli tillgänglig för allmänheten i en mer begränsad version.

Vad är databasen till för? ▾

Jag jobbar inte med kliniska studier, kan jag titta i databasen? ▾

Jag är prövare eller forskningssjuksköterska, hur får jag behörighet? ▾

Hur registrerar jag en ny studie? ▾

Hur laddar jag upp studierelaterad dokumentation? ▾

Fler frågor och svar ▾

Innehållsansvarig:
Elham Hedayati (343c) Läkare/Chef
E-post: elham.hedayati@sl.se

Gå till databasen ^

Karolinskas databas för kliniska studier

Observera att databasen endast nås via SLL-inlogg och att du kan behöva logga in i Region Stockholms Office-yta.

Stöddokument ^

Frågor och svar

Mall för att ladda upp studier via Excel-fil

Kontakt ▾

Karolinskas databas för kliniska studier –*ett arbetsverktyg som ger överblick*

Databasen lanserades 5 maj, 2021



Skapar överblick över alla kliniska studier – en översikt som inte finns på något svensk sjukhus idag



Säkerställa **enhetlighet**, övergripande översikt och ekonomi - bidrar till att säkerställa att vi fakturerar enligt avtal och i tid



Säkerställer att verksamheter alltid håller sig à jour med att få nya studier och starta i tid - få en överblick över vilka studier som är på väg att avslutas och inte minst när



En lösning för administrativa arbetsmoment – inte längre ett hav av kalkylblad



Ingen personligt identifierbar information



Lätt att använda - för både **interna och externa intressenter**

Databasen för kliniska studier – *ett nytt arbetssätt*

- Ger överblick och bidrar till att säkerställa regelefterlevnad
- Stödjer korrekt ekonomisk hantering
- Kvartalsvis återslagrapportering till teman och funktioner

Questions?



Åtgärder på K med anledning av nya Etikprövningslagen



Karolinska
Institutet


KAROLINSKA
UNIVERSITETSSJUKHUSET

Oredlighet i forskning

- **Ny lag** om ansvar för god forskningssed och prövning av oredlighet i forskning trädde i kraft **1 januari 2020**.
- **Tidigare oreglerat** hur andra forskningshuvudmän än statliga universitet och högskolor skulle hantera ärenden om oredlighet i forskning.
- Den nya lagen är bland annat tillämplig på forskning som utförs inom Regionerna, dvs. den är **tillämplig på Karolinska Universitetssjukhusets verksamhet**.

Definition av oredlighet i forskning: "en allvarlig avvikelse från god forskningssed i form av fabricering, förfalskning eller plagiering som begås med uppsåt eller av grov oaktsamhet vid planering, genomförande eller rapportering av forskning"

Ändringar i Etikprövningslagen (1/2)

- Den 1 januari 2020 trädde ett flertal ändringar i Etikprövningslagen (2003:460) i kraft.
- Liksom tidigare straffansvar för den enskilde forskaren, men nu även för forskningshuvudmän – *dvs både forskaren och forskningshuvudmannen har ansvar.*
- **Forskaren** ansvarar för att forskningen genomförs i enlighet med Etikprövningslagen – *liksom tidigare*
- **Forskningshuvudmannen** ansvarar för att vidta förebyggande åtgärder för att tillförsäkra efterlevnaden av Etikprövningslagen – **nytt**
- **Straffskalan** höjs – från straffmaximum för överträdelser på fängelse i sex månader *till fängelse i två år.*
- **Preskriptionstiden** för brott höjs från två år **till fem år.**

Ändringar i Etikprövningslagen (2/2)

- Skyldighet för forskningshuvudmän att vidta förebyggande åtgärder för att
 1. tillse att all forskning **i den egna verksamheten** utförs med etikgodkännande (om så krävs enligt Etikprövningslagen), och
 2. i enlighet med sådana villkor som har meddelats i samband med ett godkännande.
 3. Skyldigheten är förenad med straffansvar för huvudman
 4. Tillsynsmyndighet – Överklagandenämnden för etikprövning, ÖNEP– nytt ansvar att tillse att lagen följs, dvs att etikgodkännanden finns och att villkor följs.

Förebyggande åtgärder

- **Forskningshuvudmannen ansvarar** för att tillse följande:
 - att ha goda rutiner för information, uppföljning och kontroll när det gäller frågor om etikprövning inom organisationen, samt
 - att doktorander, forskare och andra som arbetar med forskning får nödvändig utbildning om Etikprövningslagen

Stöd för verksamhetschefer

Sedan tidigare vidtagna åtgärder vid Karolinska Universitetssjukhuset:

1. Ansvarsintyg
2. GCP-utbildning (Subventionerad och prissänkt från 3000 kr till 300 kr)

Nya vidtagna åtgärder:

1. **Lärtorget – utbildning** ”Grundläggande kurs i etik för kliniska studier”
2. **Checklista – vad behövs för att starta en klinisk studie**
(inkl regelefterlevnad samtlig regelverk och lagar inkl K policys)
3. **Checklista för egenkontroll** - process för egenkontroll inom kliniska studier
4. **Sjukhusövergripande riktlinje** avseende hur Etikprövningslagstiftningen och lag om oredlighet i forskning ska tillämpas för att säkerställa regelefterlevnad
5. **Inrättande av K Råd för god klinisk forskningssed** för hantering av ärenden rörande oredlighet i forskning samt Etikprövningslagstiftning

Om egenkontroll

- **Centralt** på sjukhuset via FoU-staben **minst en årlig egenkontroll** på varje Tema/Funktion
- **Varje FoUU-grupp** rekommenderas genomföra lokal årlig **egenkontroll** av minst **en studie**