Kjell Strandberg, professor, tidigare generaldirektör, Läkemedelsverket; för Svenska sällskapet för Pharmaceutical Medicine och Stiftelsen för Pharmaceutical Medicine *(kjell.strandberg@ksab.nu)*

Nya europeiska regler för klinisk prövning ger Sverige konkurrensfördelar

… kan vi behålla försprånget?

Sammanfattat

De första svenska erfarenheterna av det nya europeiska regelverket för klinisk prövning och de nya etikprövningsnämndernas arbete med ansökningar om klinisk prövning av läkemedel har nu redovisats.

Sverige har en tätplats bland EU-länderna med avseende på hur snabbt och effektivt lagstiftningen har introducerats i det praktiska arbetet med ansökningar om klinisk prövning – en klar konkurrensfördel.

Detta har uppmärksammats internationellt och gynnar möjligheterna att få kliniska prövningar förlagda här.

För att behålla försprånget krävs ett större gensvar på politisk och sjukvårdsadministrativ nivå för värdet av klinisk forskning, ökad satsning på kliniska forskningscentra och utbildning av prövare och etiknämndsledamöter samt ökad samverkan mellan alla berörda aktörer.

Klinisk forskning

För övriga artiklar i serien se *www.lakartidningen.se*

Från och med den 1 maj 2004 var det tänkt att den nya lagen för kliniska prövningar skulle börja tillämpas i samtliga 25 EU-länder. Ansöknings- och hanteringsprocesserna hos myndigheter och etikkommittéer skulle då vara desamma i samtliga medlemsländer och därmed säkra att de kliniska prövningarna genomförs enligt »good clinical practice« (GCP).

Det nya regelverket överensstämmer i princip med den lagstiftning och praxis som finns i Sverige sedan länge. Den erfarenhet som vi har fått under många år med systemet måste nu de stora prövningsländerna som Frankrike, Tyskland och Nederländerna och de nya medlemsländerna snabbt skaffa sig för att vara attraktiva prövningsländer – och de är redan sena. Sverige har således fått en konkurrensfördel, som det gäller att hantera på ett så framgångsrikt sätt som möjligt.

Den 14 oktober 2004 arrangerade Svenska sällskapet för Pharmaceutical Medicine och Stiftelsen för Pharmaceutical Medicine ett möte med inbjudna representanter för etikprövningsnämnderna, forskarsamhället, sjukvården, Läkemedelsverket och läkemedelsindustrin för att följa upp hur införandet av GCP-direktivet gått i Sverige och i övriga medlemsländer samt hur de nya etiknämnderna startat upp sin verksamhet. Nedan följer en redovisning av de hittillsvarande erfarenheterna och förslag till fortsatta förbättringar.

Effekter på svensk lagstiftning

EUs GCP-direktiv medförde vissa ändringar i den svenska läkemedelslagstiftningen, vilka beslutades i april 2004. De viktigaste ändringarna var:

- specificerade krav på information och samtycke
- särskilt skydd för minderåriga och förståndshandikappade
- skyldighet för sponsor att tillhandahålla läkemedel utan kostnad för patienten.

Undantag från kraven på kostnadsfria läkemedel kan beviljas när den kliniska prövningen genomförs utan medverkan av läkemedelsindustrin, när den avser ett särläkemedel (orphan drug) eller när den är av särskild betydelse för folkhälsan. Det bör noteras att ett företags tillhandahållande av läkemedel för en prövning inte automatiskt innebär att företaget åtar sig sponsorrollen.

Läkemedelsverket fick alla bitar på plats

Den nya lagstiftningen föreskriver att varje klinisk prövning som anmäls till en EU-myndighet ska ha ett unikt identitetsnummer. Detta nummer hämtas av sponsorn från den europeiska läkemedelsmyndighetens (EMEA) databas EudraCT. Läkemedelsverket var den myndighet som godkände den första prövningen enligt det nya europeiska systemet. Under de tre första månaderna efter startskottet svarade Läkemedelsverket för en tredjedel av alla anmälningar till EMEA om klinisk prövning. Verkets tätplats har uppmärksammats av den internationella fackpressen. Läkemedelsverket erbjuder rådgivning till akademiska prövare och företag (gratis till akademiska prövare och småföretag). Verkets positiva hållning vad gäller att hjälpa prövare och företag »känns ända bort till huvudkontoret i USA«, tyckte en industrirepresentant.

Etikprövningsnämndernas första nio månader

Den centrala etikprövningsnämnden (CEPN) och de sex regionala etikprövningsnämnderna tillkom som resultat av den nya etiklagstiftningen den 1 januari 2004. Nämnderna är myndigheter. Den centrala nämnden består av en ordförande, som ska vara en erfaren domare, fyra vetenskapliga ledamöter med suppleanter och två allmänföreträdare med suppleanter

ter. Nämndens kansli består av kanslichef (jurist), vetenskaplig sekreterare och administrativ sekreterare. Värdmyndighet för CEPN är Vetenskapsrådet. Nämnden har till uppgift att:

- pröva överklaganden av en regional nämnds beslut
- besluta i ärenden som överlämnats från en regional nämnd
- utöva tillsyn.

Startperioden har omfattat många möten och samtal med forskare, de administrativa sekreterarna och ordförandena i de regionala nämnderna och med Vetenskapsrådet. Det har varit viktigt att snabbt få till stånd de formella rutinerna och att hjälpa sökande att tolka formalia kring en ansökan.

Nämnden har behandlat 31 ärenden vid sex sammanträden. Av 30 överklaganden har 10 gällt klinisk läkemedelsprövning. Av de 30 ärendena har nämnden helt eller delvis bifallit 13 efter att ha tagit del av förtydliganden och kompletteringar. Åtta överklaganden har återförvisats. Ibland har ärendet inte omfattats av lagstiftningen, varför det inte kunnat behandlas. I fem av ärendena som gällt klinisk läkemedelsprövning har nämnden kunnat bifalla klagan, om än med vissa villkor.

Några problemtyper av särskilt intresse inom läkemedelsområdet har varit:

- prövningsdesign – särskilt användning av placebo och statistiska överväganden (power)
- biobanker – problem med kodning och utlandssamarbete
- observationsstudier – man har där haft en experimentell utgångspunkt och inte använt epidemiologisk metodik
- publicering/offentliggörande – där inskrivning av vetorätt för sponsor i avtalen inte är i enlighet med Helsingforsdeklarationen och andra etikdeklarationer.

Det praxisskapande arbetet med sakfrågorna kommer att ta tid. Det finns ett samarbetsforum för de regionala nämnderna.

Arbetet med att förbättra ansökningsblanketten och ta fram föreskrifter och allmänna råd för vissa tillämpningar av lagen har inletts av Vetenskapsrådet, som också kommer att starta utbildning för ledamöter – två angelägna uppgifter! Den pågående översynen av lagens tillämpningsområde blir viktig att följa för att identifiera problem som snabbt behöver åtgärdas.

Tuff start

De regionala etikprövningsnämnderna fick en tuff start. Formellt började verksamheten vid årsskiftet, men i flera nämnder dröjde det veckor innan alla ledamöter var utsedda. Några gemensamma förberedelser fanns det således inte tid för. Ordförandena i nämnderna är jurister, oftast utan föregående erfarenhet av arbete i etikkommittéer. Viljan är stark att såväl få procedurerna att fungera väl som hålla tidsramarna. Ett problem är dock att medelstilldelningen tillåter endast ett möte i månaden per avdelning.

Problem som har uppmärksammats av nämnderna är sena inbetalningar av ansökningsavgiften; ett hinder för att en ansökan ska granskas. Behöver man göra betydande ändringar (major amendments) i en ansökan måste en ansökan inlämnas. Mindre ändringar förutsätter inte en ny ansökan, men om de ändå lämnas »för kännedom« så upplever nämnderna det som om man givit ett »tyst« godkännande. Det är möjligt att det behövs en helt ny blankett för betydande ändringar för att få större tydlighet kring vad som gäller och minska byråkratin.

Från industrins sida är man väl medveten om inkörningssvårigheterna. Man ser fram emot en förbättrad kommunikation, såväl inom som mellan nämnderna och med Läkemedelsverket. Önskvärt vore att nämnder och Läkemedelsverket

Fakta 1

Hindren för klinisk forskning

- Forskarutbildningen – forskningen utförs i stor utsträckning av personer som fortfarande är under utbildning, och få är läkare.
- Splittrat ledarskap och splittrad verksamhet – forskningen och sjukvården ses inte som en helhet.
- Stor belastning på sjukvården – forskningen nedprioriteras och tjänsteutrymme för forskning skapas inte.
- Lågt meritvärde – kompetensutvecklingen belönas inte.
- Ökad administration och ändrade ekonomiska styrsystem – upplevs som tidsstöld och inte som draghjälp.
- Minskad medelstilldelning till akademisk forskning från industrin – oro för sponsorsroll.

var överens om handläggningen av ett ärende innan beslut fattas. Man vill gärna att den vetenskaplige sekreteraren kontaktas innan eller efter det att en ansökan officiellt har lämnats in. En sådan ordning kan vara både tids- och resursbesparande för bägge parter. När nämnden har beslutat om kompletteringar bör den vetenskaplige sekreteraren kunna värdera om dessa är tillfyllest och kunna godkänna dem.

Sverige har allt som behövs – varför används det inte?

Hälso- och sjukvården utgör en av samhällets mest komplexa kunskapsorganisationer. Den är en multiprofessionell organisation med hög utbildningsnivå och professionalism hos de anställda. Den är starkt individberoende med hög självständighet hos yrkesutövaren. Organisationen präglas av en kombination av komplex problemlösning och standardiserbara rutiner.

Här är det viktigt att i den kliniska beslutssituationen kunna väga nytta och kostnad för nya läkemedel mot andra insatsfaktorer. Sverige har goda förutsättningar för att bedriva sådan klinisk behandlings- och utvärderingsforskning som krävs för att skapa goda beslutsunderlag. Denna forskning är i sig kompetenshöjande, vilket gagnar det praktiska patientarbetet.

Vi har en hög andel forskarutbildade personer, en heltäckande, homogen och skattefinansierad sjukvård och många användbara register. Vi har allt som behövs men använder inte möjligheterna fullt ut, t ex personnummer, slutenvårdsregister, biobanker, födelseregister, generationsregister, tvillingregister och kvalitetsregister för behandlingsresultat. Och vi prioriterar insatsområdena dåligt. Hindren för klinisk forskning kan sökas i faktorer enligt Fakta 1.

För mycket hemmasnickeri

Det behövs bättre miljöer för klinisk forskning, vilket kräver inrättande av kliniska forskningscentra. Det finns för mycket hemmasnickeri idag, som kostar tid och pengar i onödan. Med forskningscentra professionaliseras den kliniska forskningen.

Det ansågs därför glädjande att kliniska forskningscentra nu har etablerats i samtliga regioner. Här finns kompetens som kan assistera vid planering och genomförande av klinisk forskning. Stödet till forskarna innefattar bl a studieuppläggning, prövningsprotokoll, patientinformation, utformning av ansökningar, utbildning, projektkoordinering, logistik, monitorering, biostatistik och kvalitetssäkring. Utbildningsdelen är särskilt viktig. Hög kvalitet på prövningarna (30 procent av klinisk forskning) kräver välutbildade prövare och forskningshandledare.

Det nya ALF-avtalet kan bli en god hjälp för kliniska forskare. ALF-grupper ska inrättas med företrädare för både universitet och landsting, vilket ger prefekten ökad insyn i hur ALF-medlen används. Minst hälften av en klinisk ALF-budget ska kunna sökas för projekt, både för forskningstid och som projektstöd. Avtalet kan ge en bättre styrning och balans. Klara strategier för uppläggning av kliniska forskningsprogram kan komma att belönas. Det behövs en ökad förståelse hos politiker för att hälso- och sjukvårdspersonalen är en kunskapsorganisation som måste användas också för behandlings- och utvärderingsforskning för att resursdisponeringen ytterst ska bli så ändamålsenlig som möjligt.

Mer av koncerntänkande

Man kan inte bortse från att återbäringen på forsknings- och utvecklingsinvesteringar är imponerande stor. Australiska beräkningar (National Health and Medical Research Council) har angivit att »vinsten« är åttafaldig för det kardiovaskulära området, sexfaldig för andningsorganens sjukdomar och femfaldig för matsmältningsorganen.

Hur man än räknar betalar sig satsningarna. Således har man i USA beräknat att en satsad dollar inom hälso- och sjukvården på hjärtinfarkt, diabetes, stroke och bröstcancer ger en återbäring motsvarande 1,10, 1,49, 1,55 respektive 4,69 dollar [www.MEDTAP.com].

Det finns andra områden som är väl så angelägna. Under mötet uttalade sig flera personer för en starkare prioritering av vissa forskningsområden, där Sverige har särskilt goda förutsättningar att göra sig gällande. Denna fråga tas sannolikt upp i den nationella handlingsplanen för klinisk forskning

som är under utarbetande av en arbetsgrupp bestående av representanter från Vetenskapsrådet, Svenska Läkaresällskapet och SBU.

En större samverkan utan regionala gränser mellan kliniska prövare, såväl inom som mellan disciplinerna, är en förutsättning för att Sverige ska kunna hävda sig i den internationella konkurrensen. De universitetsbaserade centra som är inriktade på terapiområden borde på samma sätt vidga gränserna. Svensk klinisk forskning borde ha mer av ett koncerntänkande och komma ifrån alltför stor fokusering på »den egna rutan«.

Ja, vi kan behålla försprånget

Sverige har jämfört med de övriga medlemsländerna en absolut tätplats avseende hur snabbt och smidigt den nya EU-lagstiftningen för kliniska prövningar har introducerats i det praktiska arbetet med ansökningar till Läkemedelsverket och de nya etikprövningsnämnderna. Det är resultatet av ett tidigt startat målmedvetet arbete genomfört av alla berörda parter i nära samverkan – en av många fördelar i det lilla landet.

Framgången har noterats internationellt, och många företag ser utvecklingen som ytterligare ett skäl att förlägga kliniska prövningar till Sverige. Svaret på den inledande frågan är därför – ja, vi behåller försprånget!

Den uppfordrande följdfrågan är – hur länge? Svaret är beroende av hur väl vi lyckas med att få större gensvar på politisk och sjukvårdadministrativ nivå för värdet av klinisk forskning för att kunna bedriva en kvalificerad hälso- och sjukvård med adekvat resursanvändning. Mer tid bör läggas på kliniska prövningar och utbildning av kliniska prövare och medlemmar i etikprövningsnämnderna.

En fortsatt kraftfull utveckling av forskningscentra behövs för att ge ett kompetent och tidsnära stöd till prövarna och bidra till ökad samverkan mellan olika aktörer. Sverige har så uppenbara möjligheter att attrahera internationell klinisk läkemedelsprövning.

Det är klart att vi ska behålla försprånget!

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

*

Presentatörer vid mötet arrangerat av Svenska sällskapet för Pharmaceutical Medicine och Stiftelsen för Pharmaceutical Medicine var: Johan Calltorp, Gisela Dahlquist, Olof Forsberg, Roger Juhlin, Pierre Lafolie, Nina Rehnqvist, Ulrik Ringborg, Carl-David Sundstedt, Eva Tiensuu Janson och Kerstin Westermark.

=artikeln är referentgranskad