

Nordiskt samarbete om kliniska multicenterstudier

Prof. Bengt Fellström, Uppsala universitetssjukhus, för arbetsgruppen

Innehåll

| | |
|--|-----------|
| NORDISKT SAMARBETE OM KLINISKA MULTICENTERSTUDIER | 1 |
| INLEDNING | 5 |
| VAD ÄR KLINISKA MULTICENTERSTUDIER? | 5 |
| BAKGRUND | 6 |
| OMVÄRLDSANALYS | 6 |
| NORDISKT SAMARBETE KRING KLINISKA MULTICENTERSTUDIER | 7 |
| EXEMPEL PÅ OMRÅDEN LÄMPLIGA FÖR NORDISKT SAMARBETE KRING KLINISKA MULTICENTERSTUDIER. | 8 |
| EXEMPEL 1: BEHANDLING AV SMÅ PATIENTGRUPPER – BARN SOM EXEMPEL..... | 8 |
| EXEMPEL 2: HJÄRT-KÄRL BEHANDLING MED LÄKEMEDELSSTENT | 9 |
| EXEMPEL 3: KLINISKA MULTICENTERSTUDIER VID BRUK AV NYA, DYRA BIOLOGISKA LÄKEMEDEL..... | 9 |
| MÅLSÄTTNINGAR FÖR ETT NORDISKT SAMARBETE OM KLINISKA MULTICENTERSTUDIER | 10 |
| ÖKAD KVALITET FÖR PATIENTER, MED DE SENASTE RÖNEN FÖR BEHANDLING | 10 |
| STÖD I NATIONELL SAMORDNING | 10 |
| BÄTTRE FÖRUTSÄTTNINGAR FÖR FORSKNING OCH NÄRINGSUTVECKLING | 10 |
| DRIVKRAFT I INTERNATIONELLA SAMARBETEN | 11 |
| FÖRSLAG TILL NORDISKT SAMARBETE KRING KLINISKA MULTICENTERSTUDIER | 11 |
| ETABLERING AV ETT NORDISKT NÄTVERK FÖR KLINISKA MULTICENTERSTUDIER | 11 |
| KOORDINERINGSFUNKTION, SEKRETARIAT OCH STYRKOMMITTÉ..... | 12 |
| SUCCESSIV UPPBYGGNAD OCH UTVÄRDERING | 12 |
| ETABLERANDE AV EN WEB-PORTAL | 12 |
| DET RÅDER STOR SAMSTÄMMIGHET OM BEHOVET AV ÖKAD TILLGÅNGLIGHET TILL INFORMATION OM KLINISKA FÖRSÖKSENHETER, NÄTVERK OCH KONTAKTPERSONER INOM OLIKA TERAPIOMRÅDEN. DET FÖRESLÅS DÄRFÖR ATT DETTA INITIATIV PRIORITERAS PÅ KORT SIKT. | 12 |
| KOMPETENSUTVECKLING | 13 |
| SAMORDNADE ETIKANSÖKNINGAR – ETT FÖRSLAG PÅ LÄNGRE SIKT | 13 |
| ETABLERING AV PILOTPROJEKT | 14 |
| EKONOMISKA OCH ADMINISTRATIVA KONSEKVENSER | 14 |
| BILAGOR | 16 |

Sammanfattning

Syftet med nordiskt samarbete om kliniska multicenterstudier

Syftet med detta arbete är att öka kliniska multicenterstudier i de nordiska länderna. Det har varit en nedgång i industrifinansierade läkemedelsstudier i Norden, och det finns också behov att öka offentligt finansierade kliniska multicenterstudier på områden som inte prioriteras av industrin.

Stora kliniska multicenterstudier är den metod som används för att med så stor säkerhet och precision fastställa om ny behandling är effektiv och säker. Detta kräver stora patientgrupper, vilket svårligen uppnås på nationell nivå i de nordiska länderna; särskilt gällande små patientgrupper eller ovanliga sjukdomar. Med ett befolkningsunderlag på cirka 25 miljoner människor kan däremot Norden vara en bra bas för genomförande av kliniska multicenterstudier och läkemedelsprövningar.

Multicenterstudier innebär att studierna utförs på flera olika centra. Till skillnad från begreppet klinisk prövning innebär kliniska multicenterstudier inte bara behandling med läkemedel utan även med medicinsk teknologi, kirurgiska metoder och annan terapi.

Den nedgång som varit av kliniska multicenterstudier drabbar patienter som inte får tillgång till de senaste behandlingsformerna, forskningen som riskerar att tappa förutsättningar att vara verksam vid forskningsfronten samt näringslivet som flyttar sina verksamheter inom klinisk forskning till länder som är mer attraktiva för dessa studier.

Samarbetet inom kliniska multicenterstudier ska häva den nedåtgående trenden för kliniska multicenterstudier i Norden och bidra till att göra Norden till en mer attraktiv arena för kliniska multicenterstudier för industri och forskning. Det ska stärka offentligt och industrifinansierade studier i de nordiska länderna, till nytta för patienter, forskning och näringslivsutveckling. De nordiska länderna har styrkor som kan utnyttjas i samarbetet, såsom välfungerande hälsosystem, stabila patientpopulationer, liknande behandlingsprinciper, goda hälsoregister, biobanker och högkompetenta forskningsmiljöer inom både akademien och industrin.

Mål för samarbetet

Samarbetets syfte ska uppnås genom en målsättning att göra processerna för dessa studier mer effektiva och genom nordiskt samarbete underlätta utförandet av kliniska multicenterstudier på små patientpopulationer med stort behov av ny kunskap, liksom även på större patientpopulationer för att resultaten snabbare ska kunna vara till nytta för patienterna.

Samarbetet har också målsättningen att stärka det nordiska inflytandet i centrala EU processer och bli en mer attraktiv part i internationella och europeiska forskningsprogram och projekt, och understödja pågående nationella insatser för att förstärka klinisk forskning.

Förslag

Det nordiska samarbetet ska enligt förslaget baseras på redan etablerade strukturer för kliniska studier i de nordiska länderna. Samarbetet föreslås vara ett projekt under förslagsvis 3 år som utvärderas årligen, utifrån skilda perspektiv. I möjlighetsstudien föreslås att:

- etablera en styrgrupp för projektet som representerar länder, finansiärer och fackkompetens.
- etablera ett nordiskt nätverk baserat på existerande kliniske prövningsenheter och dessas nätverk, samt befintliga nationella och nordiska forskarnätverk.
- etablera en koordineringsfunktion för nätverket med ett litet sekretariat (1-2 personer) som knyts till en existerande organisation och får i uppdrag att tillgodose behovet av information och stöd vid ansökningsprocessen för kliniska multicenterstudier på nordisk basis.
- ge sekretariatet i uppgift att etablera en web-portal som en nordisk "one-stop-shop" för information och kommunikation om kliniska multicenterstudier
- initiera 1-2 pilotstudier med nordiskt samarbete för kliniska multicenterstudier på prioriterade patientpopulationer

Medan industrin pekar på behovet av snabbare tillgång till stora patientpopulationer som den mest kritiska faktorn för attraktivitet, framhåller forskarna behovet av administrativt stöd som viktiga förutsättningar för att stärka kliniska multicenterstudier i Norden. Detta förslag har målsättningen att tillgodose båda dessa behov. Sammanfattningsvis syftar förslaget till att utforma en verksamhet som är attraktiv för forskarsamhället, som ger en service som underlättar genomförandet av kliniska multicenterstudier (med hänsyn taget till de behov som föreligger), utan att skapa nya byråkratiska organisationer.

Det bedöms krävas en budget för koordineringsfunktionen och web-portalerna på cirka 1,5-2,5 milj. NOK per år i personalkostnad, beroende på om en eller två personer anställs, samt en uppstartskostnad för web-portalerna på 0,5-1 milj. NOK. Därutöver tillkommer kostnader för 1-2 pilotstudier med nordiskt samarbete för kliniska multicenterstudier på prioriterade patientpopulationer. Dessa kostnader beror helt på studiernas upplägg och omfattning.

Ett förslag för finansiering är att nätverk, koordineringsfunktion med sekretariat och web-portal finansieras med nordiska medel gemensamt av nordiska institutioner i kombination med medel från ÄK-S, samt att pilotstudierna finansieras av nationella forskningsmedel. Nordiska organisationer som skulle kunna diskuteras är exempelvis NordForsk och NICE.

Inledning

Detta är en undersökande studie för genomförandet av ett nordiskt samarbete inom kliniska multicenterstudier, gjort på uppdrag av det Nordiska Ministerrådet, se bifogat mandat (Bilaga 1). En arbetsgrupp med 1-4 representanter från alla nordiska länderna samt representanter från NordForsk, Nordic Innovation Center (NICe), de nordiska forskningsråden (NOS-M) samt en observatör från EK-U står bakom rapporten (Bilaga 2). Arbetsgruppen har genomfört två heldagsmöten.

Den undersökande studien har tagit utgångspunkt i de förslag som framkommit i två tidigare rapporter om samma tema. I tillägg har det gjorts en analys av arbetssätt, organisation, och aktiviteter hos existerande organisationer för samordning av kliniska multicenterstudier (Bilaga 3). Frågeformulär har skickats ut och intervjuer har gjorts med arbetsgruppen, representanter för hälsodepartement, socialstyrelse, etikkommittéer, läkemedelsindustriföreningar, läkemedelsindustrin och ledare i sjukvården (Bilaga 4).

Vad är kliniska multicenterstudier?

I kliniska studier undersöks ny diagnostik eller behandling på patienter. Multicenterstudier innebär att studierna utförs på flera olika centra och ibland, om behovet är stort vad gäller patientantal, eller att det gäller ovanliga sjukdomstillstånd som skall undersökas, så kan det även behöva utföras i flera länder, vilket benämns multinationella kliniska studier. Stora studier kräver ofta att flera centra i flera länder involveras för att uppnå tillräckligt antal patienter. Kliniska studier kan dessutom indelas i olika faser (1-4), som hänför sig till var på utvecklingsskalan ett nytt läkemedel befinner sig.

Den absolut största betydelsen av kliniska multicenterstudier är att med största möjliga säkerhet och precision kunna fastställa om en ny behandling är effektiv och säker. Kliniska multicenterstudier skall också påvisa att icke effektiv behandling kan utgå som behandlingsalternativ. Med behandling avses här inte bara medikamentell terapi utan även medicinsk teknologi, kirurgiska metoder och annan terapi. Detta skiljer begreppet kliniska multicenterstudier från begreppet klinisk prövning som innefattar behandling med läkemedel.

Alla kliniska multicenterstudier där metoder prövas ut på människor kräver ett godkännande från en forskningsetisk kommitté. Om studien omfattar intervention med läkemedel så krävs även ett godkännande från respektive läkemedelsverk. Allt detta regleras i EU-direktivet om kliniska prövningar från 2001, vilket för närvarande revideras och skall läggas fram år 2012.

Mer basal information om kliniska prövningar och studier framgår av Bilaga 5.

Bakgrund

Bakgrunden till detta arbete är ett behov att förstärka omfattningen på kliniska multicenterstudier i Norden. Detta gäller både offentligt finansierade forskarinitierade kliniska studier och industrifinansierade kliniska studier.

Det har under senare år observerats en nedgång i industrifinansierade kliniska multicenterstudier både i de nordiska länderna och i EU, trots ökade medel till medicin- och hälsoforskning. Kliniska multicenterstudier är kostsamma, och har tappat i konkurrenskraft mot medicinsk grundforskning i konkurrensen om offentliga forskningsmedel. Det har därför varit ett ökat fokus i EU till att förbättra situationen för kliniska multicenterstudier. Den påvisade nedgången i Norden av kliniska läkemedelsstudier är i genomsnitt ca 10 procent under perioden 2006 – 2009. Höga kostnader och för litet forskningsamarbete medför att forskarinitierade kliniska multicenterstudier dessutom ofta är för små för att ge tillräckligt goda data. Industrifinansierade studier flyttas till andra länder där kostnaderna är lägre och patienttillgången större. Detta påverkar både forskning, näringsliv och sjukvård i negativ riktning

Med ett befolkningsunderlag på cirka 25 miljoner människor skulle Norden kunna vara en mycket god bas för genomförande av kliniska multicenterstudier och läkemedelsprövningar speciellt vad gäller studier av t.ex. överlevnad vid cancer eller hjärt-kärlsjukdom som ofta måste göras multinationellt. Ett nordiskt samarbete vid kliniska multicenterstudier är även av stor betydelse när det gäller diagnostik och behandlingsstudier på patienter med ovanliga sjukdomar. Ny kunskap om säkra behandlingsalternativ inom olika terapiområden skulle snabbare kunna spridas till medlemsländerna och få ett snabbare genomslag i den praktiska kliniska diagnostiken och behandlingen.

Att ha Norden som utgångspunkt för kliniska studier har därutöver många fördelar vad gäller befolkningsunderlag, patientantal, kvalitet och efterlevande av GCP, god uppföljning, mångfald av bra register inom olika terapiområden, väl fungerande biobanker, biobankslagstiftning och pågående samordning av biobanker inom Norden, samt läkemedelsverkens effektiva behandling av ansökningar liksom ansökningar till etikkommittéerna. Det finns dock en del kvarvarande problem att lösas för att göra Norden till ett mer attraktivt region för kliniska multicenterstudier.

Omvärldsanalys

Behovet av att stärka och bättre lägga till rätta för kliniska multicenterstudier har legat högt på den europeiska agendan under de senaste åren. *European Science Foundation* utarbetade 2010 en rapport som pekar för behovet att stärka forskarinitierade kliniska multicenterstudier. Rapporten poängterar särskilt det faktum att forskarinitierade kliniska multicenterstudier ofta inte har det antal patienter som krävs för att statistiskt validerade slutsatser kan dras. Förslag till åtgärder följs nu upp av en Working Group i regi av *OECD Global Science Forum*.

Genom EUs program för forskningsinfrastruktur (European Roadmap for Research Infrastructures (ESFRI)) har det etablerats ett nätverk mellan nationala nätverk av kliniska utprövningsenheter i Europa, ”The European Clinical Research Infrastructure Network ” (ECRIN). ECRIN ansöker nu om att bli ett European Research Infrastructure Consortium (ERIC); en ny regleringsform av de etablerade ESFRI projekten. ECRIN-nätverk har etablerats i Sverige (SweCRIN), Danmark (DCRIN) och i Finland (FinnTrials), och ytterligare ett ECRIN-nätverk är under uppbyggnad i Norge. De nationella ECRIN-nätverken är baserade på kliniska utprövningsenheter vid universitetssjukhusen och har en nationell kontaktpunkt. Dessa har kommit långt i sin utveckling och har ganska stora skillnader i täckningsgrad och inriktning. ECRIN-nätverken inriktar sig i första hand mot akademien och bara i viss mån mot industrin.

För att stärka effektiviteten i godkännanden av sökande för kliniska läkemedelsprövningar har Heads of Medicines Agencies (HMA) etablerat en frivillig procedur för godkännandet av ansökningar om genomföring av multinationella kliniska multicenterstudier (Voluntary Harmonisation Procedures (VHP))

Inom ramprogram EU 7 för hälsoforskning har det funnits en tydlig trend under de senaste åren att i betydligt större omfattning finansiera forskarinitierade kliniska multicenterstudier av betydelse för hälso- och sjukvårdssamhället. Det finns rapporter och åtgärder inom de enskilda nordiska länderna som också pekar på arbetet med fokus på att stärka klinisk forskning (Bilaga 6).

Flera länder, t.ex. Storbritannien, Frankrike, Spanien, Italien och Tyskland, har etablerat nationella koordinerande enheter för kliniska multicenterstudier för att stärka sin egen konkurrenskraft när det gäller genomförandet av kliniska multicenterstudier. Storbritannien har etablerat en gemensam infrastruktur med koordinerande enheter och nätverk (UK-CRC), vilket gett en ökad kapacitet för kliniska multicenterstudier. I Tyskland finns ett motsvarande nätverksbygge för kliniska multicenterstudier (KKS-Netzwerk), som samordnar studier mellan ett 40-tal centra (Bilaga 6).

Nordiskt samarbete kring kliniska multicenterstudier

”Nordic forum for innovation in health care and medicine” - ett forum med centrala aktörer från myndigheter, vårdsektorn, patientorganisationer, näringsliv och forskning - gjorde i 2008-2009 en utredning kring möjligheter och utmaningar när det gäller att vända trenden av minskade kliniska studier i Norden. Rapporten visade att samtliga aktörer inom detta forum är positiva till nordiskt samarbete om kliniska multicenterstudier. Huvudförslaget från detta arbete var att etablera ett nordiskt samarbete om kliniska multicenterstudier med grund i de existerande nationella nätverken mellan kliniska prövningsenheter (Bilaga 7).

Mot bakgrund av ovan nämnda förslag genomförde Nordic Innovation Center (NICe) i 2009 en utredning om nordiskt samarbete om kliniska multicenterstudier (Bilaga 8). Utredningen dokumenterar en nedgång i kliniska multicenterstudier i Norden och ger samtidigt en god

översikt av status för arbetet med kliniska multicenterstudier och klinisk forskning, både i de nordiska länderna och i Europa. Utredningen är baserad på en rad intervjuer som alla stödjer behovet av att etablera ett nordiskt samarbete om kliniska multicenterstudier. En SWOT (Strengths-Weaknesses-Opportunities-Threats)-analys utförd inom ramen för studien, visar att en gemensam nordisk aktion har flera fördelar och styrkor framför separata nationella aktiviteter, förutsatt att det inte leder till ökad byråkrati. Man föreslår ett fortsatt arbete i den här riktningen med utnyttjande av, så långt det låter sig göras, existerande nationella och nordiska nätverk. Utredningen föreslår vidare hur ett nordiskt samarbete om kliniska multicenter studier kan struktureras. Huvudförslagen från rapporten är:

- Att etablera en koordinerande enhet med stödjande funktioner som rör ansökningsförfaranden vid kliniska studier genom en webbportal/databaser
- Att etablera ett internordiskt nätverk mellan enheter som deltar i kliniska multicenter studier och prövningar, inkluderande nationella nätverk (t.ex. ECRINs) och kliniska forskningsenheter
- Via ett sådant nätverk även förbättra och snabba upp bedömningar avseende patienttillgänglighet för nya multicenterstudier, samt verka för och informera om harmoniseringsmöjligheter avseende ansökningsprocesser till läkemedelsverken och etiska kommittéer
- Verka för förbättrad information kring regler och regelverk som finns runt kliniska studier och prövningar, med hänsyn till nordiska likheter och särdrag.

Exempel på områden lämpliga för nordiskt samarbete kring kliniska multicenterstudier.

Offentligt finansierade kliniska multicenterstudier kan genomföras på nationell nivå. Detta är dock en utmaning då patientunderlaget ofta är för litet för att kunna dra slutsatser av forskningen, samt att det tar längre tid att genomföra forskningen än om man hade haft ett större patientunderlag. Ett större patientunderlag kan uppnås genom nordiskt samarbete. Analyser och intervjuer visar att det redan existerar forskarnätverk inom vissa terapiområden på nordisk nivå, men att det finns ett stort behov för att etablera fler, större och mer effektiva nätverk. Deltagare i en pågående nordisk samarbetsstudie (6S-trial) har uttalat sitt stöd för detta initiativ. Forskare efterfrågar dessutom stödfunktioner för etablering av nordiska forskningssamarbeten för kliniska multicenterstudier.

Flera exempel kan användas för att illustrera varför och hur ett nordiskt samarbete inom kliniska multicenterstudier skulle kunna vara en fördel i jämförelse med om studierna bara utfördes på nationell nivå (Bilaga 9).

Exempel 1: Behandling av små patientgrupper – barn som exempel

För några patientgrupper är patientunderlaget så litet i varje enskilt land att man måste samordna över landsgränserna för att få tillräckligt stort volym för att genomföra kliniska multicenterstudier som ger giltig data. Et sådant exempel är läkemedelsstudier på barn.

Barn är den patientgrupp där läkemedelsbehandlingen är som minst utprövad och kvalitetskontrollerad och lyder under en särskild förordning. Avsaknaden av kliniska prövningar leder därmed till vidsträckt behandling av barn med icke godkända läkemedel samt godkända läkemedel på icke godkända indikationer. Ungefär 90 procent av läkemedel som ges till nyfödda, cirka 60 procent som ges till barn inlagda på sjukhus och cirka 30 procent som ges till barn i allmänpraxis saknar grundläggande studier på riktig dosering, effektivitet och toxicitet. Avsaknaden av kunskap om läkemedels verkningsprofil hos barn leder till att de inte får lika bra och säker läkemedelsbehandling som vuxna. Det är dessutom en större risk för biverkningar hos barn jämfört med vuxna. Det är även en ökad risk för felmedicinering hos barn eftersom de flesta läkemedel inte är marknadsförda som barnformuleringar och att de därmed måste omformuleras och spädas ut innan de kan ges till barn.

Det finns därmed ett stort behov för att genomföra kliniska multicenterstudier för användning av läkemedel på barn så att man kan dokumentera effekter och biverkningar samt säkerställa att behandlingen som ges barn är trygg och säker.

Exempel 2: Hjärt-kärl behandling med läkemedelsstent

Sjukvården använder idag läkemedelsstenter vid behandling av hjärt-kärlsjukdomar. En mindre dansk studie från 2001 som omfattade 600 patienter visade överdödlighet i hjärtsjukdom med läkemedelsstenter i jämförelse med metallstenter. Eftersom patientunderlaget var så litet är det inte möjligt att säkerställa om överdödligheten hade något att göra med den typ av stent som användes. Tills dess att det föreligger nya långtidsresultat från större undersökningar finns det inte underlag nog för att ändra dagens praxis. I Norge pågår det en forskarinitierad randomiserad studie; NorStent-studien, som kommer att kunna besvara denna fråga. Målet är att inkludera total cirka 9000 patienter. De första resultaten kommer att finnas tillgängliga tidigast 2014. Om denna studie hade genomförts som en nordisk multicenterstudie hade man kunnat få resultaten mycket snabbare och hade därmed kunnat säkerställa om användningen av stenterna är säker eller inte. Denna information skulle kunna ligga till grund för beslut, t.ex. vid utformning av nationella behandlingsrekommendationer och därmed bidra till att patienter snabbare kan dra nytta av resultaten.

Exempel 3: Kliniska multicenterstudier vid bruk av nya, dyra biologiska läkemedel

Vissa nya, speciellt kostsamma läkemedel som de nya biologiska läkemedel som i dag används inom reumatologi (TNF-hämmare, IL-6 receptorblokad, IL-1 hämmare), medför speciella prioriteringsutmaningar för de nordiska ländernas hälsoväsenden. Hänsynen till effekt och säkerhet i patientbehandlingen måste jämföras mot de kostnader som hälsoväsendet måste bära upp.

Genom det patientunderlag som kan erhållas i inom detta område skulle man kunna etablera ett långt mer stabilt beslutsunderlag, både för effekt- och säkerhetsvärderingar samt för

hälsoekonomiska analyser vid introduktion och användning av nya biologiska läkemedel samtidigt som det nödvändiga dataunderlaget på detta sätt kan erhållas på kortare tid.

Målsättningar för ett nordiskt samarbete om kliniska multicenterstudier

Ökad kvalitet för patienter, med de senaste rönen för behandling

Det primära målet med ett nordiskt samarbete om kliniska multicenterstudier är att bidra till att nya behandlingar och diagnostiska metoder blir snabbare tillgängliga för nordiska medborgare och därmed höjer nivån och kvalitén på hälso- och sjukvården i Norden. Ett nordiskt samarbete kommer att kunna öka antalet kliniska studier, ge större patientunderlag som i sin tur kommer att leda till snabbare tillgång till ”best practice” inom olika terapiområden och även ge flera patienter möjlighet att delta i kliniska multicenterstudier.

Stöd i nationell samordning

Ett nordiskt samarbete om kliniska multicenter studier kan ge ett mervärde till och understödja enskilda nationella satsningar för att stärka och utveckla klinisk forskning i länderna. En nordisk samordning leder troligen dessutom till en effektivare användning av satsade resurser. Det kan även bidra till att stärka och vidareutveckla de nationella nätverk som etablerats mellan de kliniska utprövningsenheterna och nationella forskarnätverk inom olika medicinska discipliner.

Bättre förutsättningar för forskning och näringsutveckling

För industrifinansierade kliniska multicenterstudier är tillgängligheten till kliniska miljöer för studier, kunskap om kapacitet och erfarenhet hos centra viktigt, samt information om tillgängligheten till patienter som uppfyller kriterierna för en viss studie. Om det genom att länka ihop kliniska forskningsenheter inom Norden i ett nätverk går att förmedla denna information, så kan Norden bli en attraktiv ”marknad” för läkemedelsindustrin.

En koordinerad och mer effektiv tillgänglighet till existerande nordiska enheter för kliniska multicenter studier skulle inte bara underlätta i bedömningen av deltagande centra när en studie skall planeras, utan även påskynda inhämtandet av uppgifter om tillgång på patienter och kliniska miljöer. Detta är viktigt både för forskarinitierade och industrifinansierade kliniska multicenter studier.

Vid forskarinitierade studier måste forskarna själva bygga upp de nätverk som behövs för att kunna genomföra multicenterstudier, ombesörja ansökningar till myndigheter och etiska kommittéer samt genomföra, monitorera och rapportera studierna. Många forskare pekar på ett konkret behov för administrativt stöd för att kunna genomföra kliniska multicenter studier

Tillgång till information om stödfunktioner över de nordiska gränserna skulle underlätta för genomförandet av forskarinitierade kliniska multicenterstudier över landsgränserna.

Drivkraft i internationella samarbeten

Det nordiska samarbetet är även ett komplement till det arbete inom dessa frågor som görs inom det europeiska samarbetet och kan utgöra ett gott exempel och en pådrivande kraft inom detta område, samt göra att Norden får en starkare och mer enad röst inom EU i gemensamma processer som exempelvis ECRIN, EUs ramprogram för forskning, centrala processer för godkännande av läkemedel i Europa samt vid reformer av etiska värderingar som görs i regi av EU, OECD etc.

Det nordiska samarbetet skulle även kunna bli ett viktigt stöd, aktör och partner i bredare internationella och globala sammanhang innanför klinisk forskning.

Förslag till nordiskt samarbete kring kliniska multicenterstudier

Följande förslag är baserat på tidigare utredningar och de uppgifter som framkommit under den aktuella studien. Förslaget grundas på de prioriteringar som gjorts under arbetets gång, vilket bl.a. gäller hur fort det skulle gå att implementera en åtgärd samt hur angelägen den är. Förslagets olika prioritet har lett till att de kan genomföras på antingen kort eller lång sikt.

Åtgärder för kliniska multicenterstudier kan låta sig göras på såväl nationell nivå, som på internordisk eller EU-nivå. Många åtgärder finns redan idag på den europeiska agendan, och för dessa krävs en bedömning av mervärdet med nordiskt samarbete. I vissa fall kan det nordiska samarbetet fungera pådrivande för EU-samarbetet, medan det i andra fall skulle bli en dubblering av processer. Exempelvis har samordning av ansökningar till läkemedelsverk (LMV) föreslagits i tidigare studier, men samtidigt finns redan ett sådant pågående projekt inom EU (VHP).

Här har vi valt ut förslag som passar för att ligga på nordisk nivå. Karaktären på de föreslagna åtgärderna skiljer sig med avseende på hur lätta eller svåra de är att implementera. Vissa åtgärder kan kräva en ändrad lagstiftning, vilket kan kräva ett omfattande förarbete och därför ta längre tid.

De förslag som presenteras här utnyttjar så långt det går existerande organisatoriska strukturer. Det har blivit helt klart från alla parter att det inte ska byggas nya organisationer, utan att eventuella insatser så långt det är möjligt ska baseras på existerande nationella och nordiskt baserade organisationer.

Etablering av ett nordiskt nätverk för kliniska multicenterstudier

Det finns ett klart uttryckt behov av att skapa ett nätverk mellan befintliga nationella nätverk för kliniska multicenterstudier (exempelvis nationella ECRIN) och kliniska utprovningseenheter vid universitetssjukhusen i de nordiska länderna. Nätverket kan

kompletteras med kliniska forskarnätverk inom olika terapiområden som är etablerade på nordisk nivå. I och med att analyser visar att flera av de nationella ECRIN-nätverken inte fungerar optimalt idag kommer ett nätverk baserat på dessa att kunna bidra till att vidareutveckla och understödja de redan etablerade ECRIN-nätverken så att dessa får en reell nationell förankring i alla nordiska länder.

Koordineringsfunktion, sekretariat och styrkommitté

En koordineringsfunktion för det nordiska nätverket med ett sekretariat på 1-2 personer ska etableras i en miljö som har stor kunskap och ett stort kontaktnät inom området. Detta skulle kunna ske genom utlysning. För att säkerställa såväl kompetens som förankring i alla de nordiska länderna etableras en styrgrupp för projektet som representerar länder, finansiärer och fackkompetens.

Sekretariatet skall få ansvar för att upprätta en webbportal, etablera relevanta informationsdatabaser, upprätta koordinerande funktioner, säkra genomförandet av nordiska pilotstudier och utforma en informationsstrategi kring samarbetet.

Successiv uppbyggnad och utvärdering

Det nordiska samarbetet inom kliniska multicenterstudier byggs förslagsvis upp successivt och utvärderas efter 1 och 2-3 år. Efter 1 år utvärderas i vilken grad man har klarat att etablera ett nätverk och en funktionell koordineringsfunktion. Efter 2-3 år utvärderas resultaten av nätverket samt i vilket grad detta har bidragit till genomförandet av nordiska pilotstudier.

Etablerande av en Web-portal

Det råder stor samstämmighet om behovet av ökad tillgänglighet till information om kliniska försöksenheter, nätverk och kontaktpersoner inom olika terapiområden. Det föreslås därför att detta initiativ prioriteras på kort sikt.

Det föreslås i linje med NICE-utredningen, att sekretariatet i första hand får ansvar för att bygga upp en web-portal, som skall ge "one-stop-shop" till information om och till aktörer som deltar i kliniska studier. Information skall tillhandahållas om

- (i) Befintliga ECRIN nätverk med nationella kontaktpunkter, kliniska utprovningssenheter och forskningscenter i Norden
- (ii) Nationella och nordiska forskarnätverk inom olika terapiområden
- (iii) Information om pågående kliniska studier i Norden till både forskarsamhället, myndigheter och allmänheten
- (iv) Administrativ support i form av information om regelverk och nationella stödfunktioner och myndigheter genom bl.a. en sammanställning av länkar till nationella läkemedelsverk, forskningsetiska kommittéer, information om nationella och nordiska finansieringskällor och utlysningar, vidareutbildningskurser samt centrala hälso- och kvalitetsregister. Information om och förmedling av

supportfunktioner bör bygga på existerande enheter som kan leverera sådana funktioner.

- (v) En databas där kliniska forskare själva skall kunna lägga ut ytterligare och kompletterande information om egen aktivitet.

Språket på portalen bör förslagsvis vara engelska, så att användare i hela Norden lätt kan tillgodogöra sig innehållet.

Med stöd av ett sådant fungerande nätverk mellan enheter i Norden som bedriver kliniska multicenterstudier, skulle även möjligheterna att snabbare få fram uppgifter om befintliga patientgrupper kunna effektiviseras via detta nätverk. Detta är många gånger en begränsande faktor, som man måste lösa för att kunna designa och dimensionera sina studier på ett snabbt och korrekt sätt.

Enstaka forskarnätverk finns redan inom vissa terapiområden (delar av onkologin, transplantation, delar av hjärtsjukvården). Men inom andra terapiområden finns inga sådana fungerande nätverk, och det är därför önskvärt att web-portalen bidrar till etablering av nya nordiska forskarnätverk, gärna baserat på redan existerande nationella nätverk.

Kompetensutveckling

Vidare utbildning riktad mot prövare och forskningssköterskor verksamma inom klinisk forskning är ett viktigt insatsområde, men redan finns i de flesta nordiska länder. En web-portal bör koordinera utbudet av existerande kurser, och kan dessutom användas för att identifiera behov för nya, specialiserade kurser som kan vara relevanta att organisera på ett övergripande nordisk plan, exempelvis kan det finnas speciella aspekter som påkallar specialutbildning eller fördjupningsutbildning av personal som är involverad i nordiska multicenterstudier.

Samordnade etikansökningar – ett förslag på längre sikt

En förbättrad och utökad samordning av ansökningar till forskningsetiska kommittéer inom Norden har efterfrågats från flera håll. Ett förslag är att skapa en delegation med uppgiften att driva frågan om harmonisering av ansökningarna, med bl.a. e-formulär för ansökningar (vilket redan existerar i några av länderna), samt att ansökningar utformas på ett likartat formulär inom Norden. Detta skulle kunna göras i samråd/samarbete med internordiska etikorganisationer (exempelvis NCBIO) och juridisk kompetens, eftersom det kan kräva förändringar i etiklagstiftningen. I Danmark har redan genomförts vissa lagändringar i sådan riktning.

Frågan om gemensam ansökan på gemensamt språk t.ex. engelska, men med patientinformation på respektive språk, har också berörts men måste bearbetas i samarbete med etikorganisationerna i Norden.

Vidare pågår en ansats inom EU för harmonisering av etikansökningar och resultaten härav bör införlivas i ett eventuellt nordisk förändringsarbete. De förslagna aktiviteterna kommer att ta mera tid i anspråk och kommer därför eventuellt att bli aktuellt på längre sikt.

Etablering av pilotprojekt

Som ett test av nätverket som skapas föreslås genomföra en eller två pilotstudier inom väldefinierade områden efter att nätverket är etablerat. Dessa skulle kunna exempelvis vara inom områden med ovanliga sjukdomar, i synnerhet ovanliga cancersjukdomar, som kräver större befolkningsunderlag, samt inom ett område med hög prioriteringsgrad inom Norden och där Norden har ambitionen och förutsättningen att ta en ledande roll internationellt. De områden som väljs ut bör även vara terapiområden som har jämförelsevis stort behov av ny kunskap, dokumenterat i kunskapssummeringar, riktlinjer eller liknande.

Några förslag på sådana områden, baserat på ovannämnda kriterier, är t.ex. läkemedelsanvändning hos barn, ovanliga tumörsjukdomar, observationsstudier med inriktning på hälsoekonomiska aspekter, speciellt med inriktning på kostsamma nya läkemedel gentemot traditionell behandling (se Bilaga 9). Detta urval måste dock utarbetas tillsammans med professionen, som är den som kan formulera frågeställningar, föreslå design, utforma protokoll samt utföra statistiska utvärderingar, inklusive powerberäkning och budget. Den nya koordineringsenheten bör kunna stå för utlysning och uppföljning av dessa pilotstudier.

Ekonomiska och administrativa konsekvenser

Förslaget innebär i huvudsak användning av existerande enheter och styrelser. Kostnader för kortsiktiga aktiviteter är knutna till etablering av ett sekretariat samt etablering av en webportal. Det bedöms kräva ett sekretariat med 1- 2 personer samt möjlig komplettering genom konsultuppdrag (för IT, statistik etc.). Kostnaden per anställd uppskattas till cirka 1 miljon NOK/år men kostnaden kan variera beroende på de anställdas profil och arbetsuppgifter. År 1 kommer det därutöver vara uppstartskostnader i form av t.ex. uppbyggande av IT-plattformar. Av erfarenhet bedöms att dessa kan utgöra 0,5-1 miljon NOK. Vidare drift (kontorslokaler, material etc.) av koordineringsfunktionen, exklusive lönekostnader, uppskattas till 0,5 miljoner NOK/år. Ett treårigt projekt med 1-2 anställda skulle uppskattningsvis kosta omkring 5-8 miljoner NOK, beroende på om en eller två personer anställs.

Kostnader för en eller två eventuella pilotstudier beror helt på studiernas omfattning och upplägg och kan inte uppskattas generellt.

Det finns olika alternativa finansieringsmöjligheter av nätverk, koordineringsfunktion med sekretariat och webportal samt för pilotstudierna:

1. Finansiering med tillgängliga medel inom ÄK-S.
2. Finansiering med nordiska medel, gemensamt av nordiska institutioner.
3. Finansiering med nationella medel.
4. En kombination av ovanstående

De tillgängliga medlen inom ÄK-S är mycket begränsade och skulle kräva kraftiga ändringar i prioriteringar om betydande delar av finansieringen skulle komma från ÄK-S. De nordiska medlen via nordiska institutioner är även de begränsade men kan ha viss flexibilitet i perspektivet av en uppstartsperiod på några år. Nationella medel kan förslagsvis komma från nationella forskningsorganisationer, och konsultation kan göras för att bedöma intresset för finansiering av kliniska multicenterstudier i nordiskt samarbete.

Ett förslag för finansiering är att nätverk, koordineringsfunktion med sekretariat och webportal finansieras med nordiska medel gemensamt av nordiska institutioner i kombination med medel från ÄK-S, samt att pilotstudierna finansieras av nationella forskningsmedel. Nordiska organisationer som skulle kunna diskuteras är exempelvis NordForsk och NICE.

Referenser & relevanta organisationers websidor

Stina Gestrelus, “Nordic Cooperation in Clinical Research - Opportunities and Challenges” (Nordic Forum for Innovation in Health Care and Medicine, February 18, 2010. (Bilaga)

Nordic Innovation Center (NICe) rapport : A Study of Clinical Trials in a Nordic Arena, 2009 (Bilaga)

SAMS/KBFF Cooperation of Academic Centers for Medical treatment projects/Swedish Foundation for Clinical Treatment Research, Lars Wallentin (2009)

DIRECTIVE 2001/20/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 4 April 2001

Registrering av kliniska prövningar : www.clinicaltrials.gov

European Clinical Research Infrastructures Network (ECRIN): www.ecrin.org

European Science Foundation : www.esf.org

Clinical Trials Facilitation Group : www.hma.eu

International CTFG Workshop on the Voluntary Harmonisation Procedure (VHP) for the Assessment of Multinational Clinical Trial Applications, 30 April 2010, Bonn

UK Clinical Research Collaboration : www.ukcrc.org

German network for clinical trials : www.KKS-netzwerk.de

Nordic committee on Bioethics : www.ncbio.org

Nordic University Hospital Research Conference : www.nrcnetwork.com

Bilagor

- Bilaga 1. Projektbeskrivelse från NMRS
- Bilaga 2. Förteckning över deltagare i arbetsgruppen
- Bilaga 3. Uppdaterad genomgång av organisation, och aktiviteter hos befintliga organisationer för samordning av kliniska studier
- Bilaga 4. Sammandrag av vad som framkommit ur frågeformulär och intervjuer med arbetsgruppen, representanter för hälsodepartement, socialstyrelse, etikkommittéer, läkemedelsindustriföreningar, läkemedelsindustrin och ledare i sjukvården
- Bilaga 5. Kort sammanfattning om kliniska multicenterstudier
- Bilaga 6. Omvärldsanalys
- Bilaga 7. NordicForum rapporten
- Bilaga 8. NiCe rapporten
- Bilaga 9. Utvidgad beskrivning av de föreslagna pilotstudierna
- Bilaga 10. Mötesprotokoll från arbetsgruppsmöte 1 den 16 februari 2011
- Bilaga 11. Mötesprotokoll från arbetsgruppsmöte 2 den 17 mars 2011