

Kliniska läkemedelsprövningar:

En introduktion

Jessica Bah Rösman

Avd för farmakologi

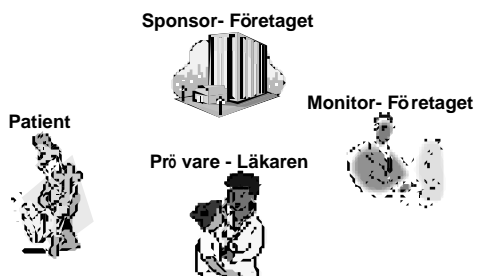
jessica.bah-rosman@pharm.gu.se



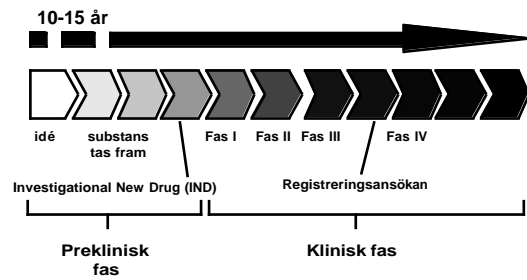
Kort sammanfattning

- Kort om forskningsprocessen
- Kliniska läkemedelsprövningar – de olika faserna
- Hur planerar man en klinisk prövning?
- Vad ska man tänka på när man läser en klinisk prövningsartikel.

Vilka är inblandade i en klinisk prövning?



Forskningsprocessen



Vad är en klinisk läkemedelsprövning?

- Klinisk prövning = studie på människa
- Första moderna kliniska prövningen i England 1948; tuberkulos; sängläge vs sängläge + streptomycin
- Kan gälla läkemedel, kirurgisk metod, samtalsterapi, fysisk träning, diet mm

Kliniska läkemedelsprövningar

– de olika faserna

FAS I

- Effektstudier på ffa FRISKA FRIVILLIGA
- 20 – 50 individer
- Syfte:
 - Farmakokinetik
 - hur kroppen påverkar läkemedlet
 - Farmakodynamik
 - hur läkemedlet påverkar kroppen
 - Tolerans/ Safety
 - allergiska reaktioner, biverkningar mm

FAS II

- Patientstudier i begränsad skala
- 50 - 100 individer
- Syfte:
 - Effekt
 - Har lkm avsedd effekt?
 - Terapeutisk dos
 - Är farmakokinetiken densamma som hos friska frivilliga? Hur dosera?
 - Biverkningsmönster
 - Vilka är de vanligaste biv. hos patienter?

FAS III

- Jämförande studier med ett stort antal patienter
- 500 – 5000 patienter
- Syfte:
 - Att i ett större patientantal, fastställa terapeutisk effekt och biverkningsmönster

FAS III

- Exakt bestämning av produktens:
 - Indikation
 - Dos
 - Beredningsform
 - Biverkningar
 - Kontraindikation
 - Effekter av annan samtidig medicinering

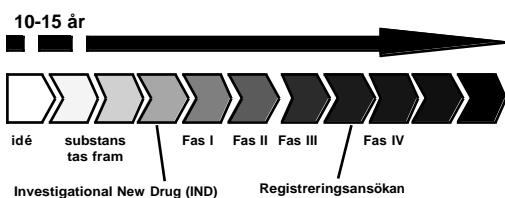
New Drug Application(NDA)

- Ansökan om att få marknadsföra ett nytt lkm till myndigheten i resp land
- Till läkemedelsverket för godkännande
- Om godkänt → REGISTRERING och introduktion på marknaden
- MEN dokumenteringen av lkm ej slut...

FAS IV

- Fortsatta jämförande studier
- > 10 000 patienter
- Syfte:
 - Att i långtidsuppföljning av stora material ffa fastställa biverkningar

Forskningsprocessen



Vad vet vi...?

- Har prövats av 2000- 4000 selekterade individer under 3-6 mån, kanske 100 under 1 år
- Påverkar hur patienten mår eller en biologisk markör för risk
- Vanliga subjektiva biverkningar kända

Vad vet vi inte!?

- Långtidseffekter
- Ovanliga biverkningar
- Effekt på foster
- Effekt på barn som ammas
- Effekt vid överdosering mm
- Hur god effekten är vid "normalt" användande

Att planera en klinisk läkemedelsprövning

Kliniska prövningar

• Studieprotokoll

I detta skriver man ned ALLT som har med studien att göra.

- Syfte
- Design
- Metoder
- Statistik
- Organisation

Ger bakgrund till studien

Fungerar som instruktionsbok för studien

Myndigheter

• Lä kemedelsverket

• Forskningsetiska kommitté n

Tar tillvara patienternas rättigheter

- Patientinformation
- Risk för patienten
- Patientens integritet

Om allt godkänt klart att genomföra studien!

GCP- Good Clinical Practice

- Läkemedelsverket kräver att prövningen skall genomföras med GCP
- Kvalitetssymbol för klinisk läkemedelsforskning
- *"...syftar till att tillvarata patienters, prövares, sponserers och samhällets intressen och garantera att alla studier är tillfredställande planerade och genomförda"*

GCP- Good Clinical Practice

- Gäller alla steg i den kliniska processen
 - planering
 - ansökan
 - genomförande
 - databearbetning
 - rapportering
 - arkivering
- Audits

Kliniska prövningar

- Klar målsättning
 - Definierat patientmaterial
 - Kontrollgrupp
 - Design- studieupplägg
 - Effekt- och biverkningsregistrering
 - Statistisk bearbetning av resultaten
- = KONTROLLERAD LKMPRÖVNING!

Målsättning

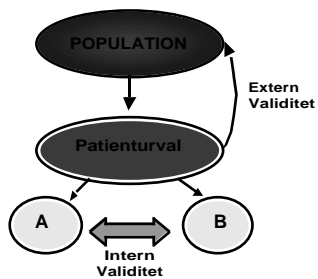
- Primärt mål
 - Definierad innan studien startar
 - Får ej ändras under studiens gång
 - Skall ligga till grund för hela planeringen
 - Medicinskt och etiskt motiverad
 - Väl genomtänkt
 - Begränsad
 - Klart uttryckt
- Sekundära mål
 - Exv att utvärdera nytt mätinstrument, hälsoekonomi, livskvalitet mm

Patienter

- Vilka vill vi ha med?
 - Inklusions- och exklusionskriterier
- Hur ska dessa rekryteras?
 - Annons, på mottagning etc?
- Hur många behövs?

Patienter

Extern och intern validitet



Rekrytering



TV- kampanj, annons i tidningen,
telefonintervjuer mm mm

Kontrollgrupp

• Vilken behandling?

- **Etablerade läkemedel**
 - Jämförelsedrogens terapeutiska effekt måste vara dokumenterad
- **Placebo ("Jag vill behaga")**
 - Bör användas i de fall effekten av tillgängliga lkm är tveksam
 - Kan med fördel användas i prövningar där man är hänvisad till subjektiva effektvariabler
 - Kan vara etiskt oförsvarbart för vissa sjukdomar då bra behandling finns att tillgå
- **Ingen behandling alls**

**Alla behandlingar har
placeboeffekter
– inte bara läkemedel!**

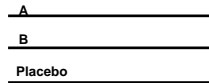
Studieplan

- Studietyp:

- Crossover



- Parallella grupper



Studieplan

Hur dela in patienter i grupper?

- Randomisering

Slumpen avgör

Stratifiering

Man ser till att faktorer man anser vara viktiga (ålder, kön mm) fördelar sig jämt i grupperna

Studieplan

- Maskering eller öppen?

- Öppen Ingen maskering
 - Enkelblind Läkare eller patient ovetande
 - Dubbelblind Läkare och patient ovetande
 - Trippelblind Läkare, pat., och utvärderare ovetande

Studieplan

Testpreparat vid dubbel-och trippelblind studie:

– Absolutt lika i:

- Form
- Storlek
- Färg
- Ytstruktur
- Vikt

– Relativt lika i:

- Smak och lukt

Design- Studieupplägg

• Compliance – Medicineringsfölsamhet

– Påverkas av:

- Ant Ikm som skall tas
- Hur ofta Ikm skall tas
- Motivation
- Rädsla för biverkningar
- Förtroende för läkaren



Effekt och biverkningsregistrering

• Effektregistrering

- relevanta effektvariabler
- subjektiv
- Objektiv

• Biverkningsregistrering

- standardiserade frågeformulär
- öppen utfrågning
- spontanrapportering

Biverkningsregistrering

- **Adverse events**

- Öväntade händelser under behandling
 - Illamående, cykelolycka mm

- **Serious adverse events**

- Död
- Livshotande
- Sjukhusvistelse
- Handikapp
- Födelsedefekt eller missfall

Registrerade läkemedelseffekterna?

- Det prövade läkemedlet (dosering mm)
- Andra läkemedel som patienten tagit på eget initiativ
- Dålig "compliance"
- De valda effektvariablerna
- De använda registreringsmetoderna

Registrerade läkemedelseffekterna?

- Felaktigheter av typ läs- mät-och skrivfel
- Varierande undersökningsbetingelser
- Förutfattade meningar (bias) hos läkare eller patient ("man ser det man vill se")
- Information till patienten om prövningen
- Läkare - patient - kontakten

Multicenterstudier

Studier på flera sjukhus/center samtidigt

- + Många patienter på kort tid
- + Representativt urval av patienter
- + Samarbete

- Ökat krav på standardisering
- Ökad administration
- Dyrt

Att läsa en klinisk prövningsartikel

Att läsa en klinisk prövningsartikel

- Sammanfattningen
- Författarna – objektiva
- Tydlig definierad frågeställning
- Har man studerat något som är viktigt för patienten

Att läsa en klinisk prövningsartikel

- Urvalet av patienter
- Antal patienter
- Var patientgrupperna lika före behandlingen?
- Dosering och behandlingstid? Annan samtidig terapi?
- Resultat även för de patienter som avbrutit studien?

Att läsa en klinisk prövningsartikel

- Nyttan med behandlingen större än riskerna?
- Är författarna rimligt självkritiska i tolkningen av egna resultaten?
- Finns det fler studier som visat liknande resultat?

Kort sammanfattning

- Kliniska läkemedelsprövningar
 - Fas I- friska frivilliga, Fas II- mindre grupp patienter, Fas III- Större patientgrupper, Fas IV- populationsstudier
- Hur man planerar en klinisk prövning
 - Ansökningar, GCP, primärt mål mm mm
- Multicenterstudier
 - Flera olika centra

Kort sammanfattning

- Vilka faktorer kan påverka den uppmätta effekten av läkemedlet
 - Compliance, felregistrering mm
- Vad man ska tänka på när man läser en klinisk prövningsartikel.
 - Objektivitet, antal patienter, tydlig frågeställning mm

jessica.bah-rosman@pharm.gu.se
