Stockholms läns landsting

Landstingsrådsberedningen

SKRIVELSE
2017-01-18

LS 2016-0748

Landstingsstyrelsen

Redovisning av uppdrag om uppdatering av riktlinjer kring klinisk forskning och forskningsfinansiering

Föredragande landstingsråd: Peter Carpelan

Ärendebeskrivning

Ärendet beskriver klinisk forskning i Stockholms läns landsting, det regelverk som styr denna samt förlag till kunskapshöjande aktiviteter.

Förslag till beslut

Landstingsrådsberedningen föreslår landstingsstyrelsen besluta

att undersöka förutsättningarna för att införa ett krav på att samtliga verksamhetschefer eller motsvarande inom universitetssjukvården i Stockholms läns landsting ska ha utbildning i good clinical practice (GCP-licens)

att undersöka förutsättningarna för att införa ett resursintyg mellan forskare och verksamhetschef eller motsvarande som tydliggör att dessa har godkänt att lagar och riktlinjer för god vård och god klinisk sed har följts för det aktuella forskningsprojektet

att uppdra åt landstingsdirektören att utarbeta rutiner för uppföljning av efterlevnad av lagar och regler som rör klinisk forskning.

Landstingsrådsberedningens motivering

Stockholms läns landsting är en av Sveriges största huvudmän för hälso- och sjukvård. Landstinget är därutöver Sveriges ledande forskningsregion och ska därför aktivt bidra till klinisk forskning som förbättrar prevention, behandling och bot av sjukdomar samt tillhandahålla miljöer för klinisk forskning.

Den under senare tid kritiserade forskningen av Paolo Macchiarini accentuerade behovet av en grundlig översyn av de riktlinjer som reglerar hälso- och sjukvårdens ansvar i klinisk forskning. Det som nu skett riskerar att göra patienter och anhöriga tveksamma till att delta i kliniska prövningar.

Landstingsstyrelsens förvaltning ska därför undersöka förutsättningarna för att införa krav på att samtliga verksamhetschefer eller motsvarande inom universitetssjukvården vid Stockholms läns landsting ska ha utbildning i good clinical practice (GCP-licens). Utbildningen finns redan idag tillgänglig vid Karolinska Trial Alliance.

Vidare ska förvaltningen undersöka förutsättningarna för att införa ett resursintyg mellan forskare och verksamhetschef eller motsvarande som tydliggör att dessa har godkänt att lagar och riktlinjer för god vård och god klinisk sed har följts för det aktuella forskningsprojektet. Resursintyget ska, utöver att förtydliga ansvarsförhållanden mellan hälso- och sjukvårdens verksamheter och ansvarig prövningsledare, även innehålla en förteckning över erhållna tillstånd som behöver inhämtas inför att en klinisk studie ska inledas. Syftet med förteckningen är att underlätta för den enskilde forskaren och verksamheterna som ska medverka i klinisk forskning.

Ovanstående åtgärder är helt i linje med utvecklingen i motsvarande landsting och regioner såsom Västra Götaland och Uppsala.

Beslutsunderlag
Arbetsutskottets protokollsutdrag den 22 november 2016
Forskningsberedningens protokollsutdrag den 17 november 2016
Landstingsdirektörens tjänsteutlåtande den 7 november 2016

Irene Svenonius

Peter Carpelan

Carl Rydingstam

§ 134
Redovisning av uppdrag om uppdatering av riktlinjer kring klinisk forskning och forskningsfinansiering
LS 2016-0748

Ärendebeskrivning

Ärendet beskriver klinisk forskning i Stockholms läns landsting, det regelverk som styr denna samt förlag till kunskapshöjande aktiviteter.

Beslutsunderlag

Landstingsdirektörens tjänsteutlåtande den 7 november 2016
Forskningsberedningens protokollsutdrag den 17 november 2016

Arbetsutskottets beslut

Arbetsutskottet beslutar föreslå landstingsstyrelsen besluta

att undersöka förutsättningarna för att införa ett krav på att samtliga verksamhetschefer eller motsvarande inom universitetssjukvården i Stockholms läns landsting ska ha utbildning i good clinical practice (GCP-licens)

att undersöka förutsättningar för att införa ett resursintyg mellan forskare och verksamhetschef eller motsvarande som tydliggör att dessa har godkänt att lagar och riktlinjer för god vård och god klinisk sed har följts för det aktuella forskningsprojektet

att uppdra åt landstingsdirektören att utarbeta rutiner för uppföljning av efterlevnad av lagar och regler som rör klinisk forskning.

Beslutsexpediering:
Landstingsstyrelsen
Akt

§ 44
Redovisning av uppdrag om uppdatering av riktlinjer kring klinisk forskning och forskningsfinansiering
LS 2016-0748

Ärendebeskrivning

Ärendet beskriver klinisk forskning i Stockholms läns landsting, det regelverk som styr denna samt förlag till kunskapshöjande aktiviteter.

Beslutsunderlag

Landstingsdirektörens tjänsteutlåtande den 7 november 2016

Förslag och yrkande

Ordförandes förslag om bifall till landstingsdirektörens förslag

Forskningsberedningens beslut

Forskningsberedningen föreslår arbetsutskottet föreslå landstingsstyrelsen besluta

att undersöka förutsättningarna för att införa ett krav på att samtliga verksamhetschefer eller motsvarande inom universitetssjukvården i Stockholms läns landsting ska ha utbildning i good clinical practice (GCP-licens)

att undersöka förutsättningar för att införa ett resursintyg mellan forskare och verksamhetschef eller motsvarande som tydliggör att dessa har godkänt att lagar och riktlinjer för god vård och god klinisk sed har följts för det aktuella forskningsprojektet

att uppdra åt landstingsdirektören att utarbeta rutiner för uppföljning av efterlevnad av lagar och regler som rör klinisk forskning.

Beslutsexpediering:
Arbetsutskottet
Akt

Landstingsstyrelsens förvaltning
SLL Forskning och innovation

TJÄNSTEUTLÅTANDE
2016-11-07

LS 2016-0748

Handläggare:
Jan Andersson

Landstingsstyrelsens
forskningsberedning

Ankom
Stockholms läns landsting
2016 -11- 08
Dnr LS 2016-0748
Rotel IV

Redovisning av uppdrag om uppdatering av riktlinjer kring klinisk forskning och forskningsfinansiering

Ärendebeskrivning

Ärendet beskriver klinisk forskning i Stockholms läns landsting, det regelverk som styr denna samt förlag till kunskapshöjande aktiviteter.

Beslutsunderlag

Landstingsdirektörens tjänsteutlåtande den 7 november 2016

Förslag till beslut

Forskningsberedningen föreslår arbetsutskottet föreslå landstingsstyrelsen besluta

att undersöka förutsättningarna för att införa ett krav på att samtliga verksamhetschefer eller motsvarande inom universitetssjukvården i Stockholms läns landsting ska ha utbildning i good clinical practice (GCP-licens)

att undersöka förutsättningar för att införa ett resursintyg mellan forskare och verksamhetschef eller motsvarande som tydliggör att dessa har godkänt att lagar och riktlinjer för god vård och god klinisk sed har följts för det aktuella forskningsprojektet

att uppdra åt landstingsdirektören att utarbeta rutiner för uppföljning av efterlevnad av lagar och regler som rör klinisk forskning.

Förvaltningens förslag och motivering

Sammanfattning

Med anledning av Kjell Asplunds rapport Fallet Macchiarini har landstingsstyrelsen uppdragit åt landstingsdirektören att återkomma med förslag till uppdatering av riktlinjer kring klinisk forskning och forskningsfinansiering. Ärendet beskriver klinisk forskning i Stockholms läns landsting, den lagstiftning och de etiska principer som styr denna. För att kvalitetsäkra den kliniska forskningen i Stockholms läns landsting föreslås förutsättningarna för att införa ett krav på att samtliga verksamhetschefer eller motsvarande inom universitetssjukvården ska ha utbildning i good clinical practice. Vidare föreslås att förutsättningarna för att införa ett resursintyg i universitetssjukvården som förtydligar ansvarsförhållanden vid klinisk forskning utreds och att rutiner för att säkerställa efterlevnad av lagar och regler som rör klinisk forskning tas fram.

Bakgrund

Klinisk forskning i Stockholms läns landsting

Klinisk forskning är forskning som har som mål att lösa ett ohälsoproblem eller att identifiera faktorer som leder till förbättrad hälsa och som tar vårdens strukturer och resurser i anspråk. Stockholms läns landstings strategi för forskning, utveckling och utbildning för hälso- och sjukvården, tandvården och kollektivtrafiken, 2015-2019, (LS 1310-1325) beskriver principerna för hur landstingets FoUU-medel skall utnyttjas effektivt. Den kliniska forskningen ska inriktas på att överbrygga kunskapsluckor främst inom området folksjukdomar och utrymme ska ges för såväl vetenskaplig excellens som bredd. Fokus ska vara på den patientnära forskningen och att forskningens resultat snabbare implementeras i hälso- och sjukvården.

Det övergripande syftet med kliniska prövningar är att jämföra en kontrollgrupp som inte får en behandling med en grupp som får den. En randomiserad klinisk prövning kan anses vara den metod som bäst jämför två olika behandlingsformer.

Kliniska prövningar omfattas av ett rigoröst regelverk

Förtroendet för klinisk forskning hos Sveriges befolkning är stort och det finns i Sverige en historia av stora upptäckter av viktiga läkemedel och framgångsrik etablering av läkemedelsföretag.

Innan ett läkemedel kan prövas på människa har redan ett omfattande arbete lagts ned på att säkerställa att produkten är tillräckligt säker och stabil samt att klargöra hur den uppträder i kroppen och hur den lämnar

kroppen. Det är också nödvändigt att utveckla den beredningsform, till exempel tablett eller injektionsvätska som är medicinskt lämplig. Parallellt med detta måste en tillverkningsprocess för storskalig tillverkning av läkemedlet utarbetas för att möjliggöra att medlet kan göras tillgängligt för klinisk prövning med ett stort patientantal och därefter för allmän användning. Denna process brukar inledas fyra till fem år innan de kliniska prövningarna avses genomföras.

God klinisk sed, good clinical practice (GCP) är ett kvalitetssystem för kliniska prövningar av läkemedel och medicintekniska produkter. GCP-systemet fastställer bland annat att ingående försökspersoner måste ha undertecknat ett informerat samtycke innan några studiespecifika åtgärder får vidtas. Studier måste följa ett studieprotokoll som först ska godkännas av etikprövningsnämnd och Läkemedelsverket. Dessa instanser utgår från de etiska regler för forskning på människor finns föreskrivna i hälso- och sjukvårdslagen samt i Helsingforsdeklarationen.

God tillverkningssed, good manufacturing practice (GMP) beskriver hur läkemedelsindustrin ska tillverka läkemedel så att patienten alltid kan vara säker på att de får rätt produkt och med hög kvalitet. Alla produkter som används i en studie måste ha ett "standard operation procedure"-dokument som godkänts av Läkemedelsverket och intygar att alla ingående komponenter är säkerhetsklassade.

I klinisk prövningsverksamhet krävs en rad beslut och tillstånd:

- Forskningsmetoden eller forskningsstudien ska ha bedömts utifrån individ- och samhällsetiska principer av prövningsledare
- Projektet ska ha ett godkännande från lokal etikprövningsnämnd
- Informerat samtycke ska finnas från varje deltagande individ
- Prövningsansvarig läkare ska vara utsedd av verksamhetschef eller motsvarande
- Studien ska ha ett godkännande från verksamhetschef/ motsvarande med påskrivet resursintyg från prövningsledare och av verksamhetschef/motsvarande
- Prövningsansvarig läkare ska vara utbildad i good clinical practice om medicinteknisk eller läkemedelsprövning skall göras. Samtliga personer som arbetar i klinisk prövningsverksamhet ska ha GCP-licens.
- Vid läkemedelsprövning krävs godkännande av studieprotokoll samt patientinformation från Läkemedelsverket.
- Garanti att studieansvariga har tagit del av och följer Helsingforsdeklarationen som föreskriver etiska regler för forskning på människor.

- Kliniska prövningar skall registreras i EU-kliniska prövningsregister
- Vid vissa typer av studier krävs godkännande från Strålskyddskommittén samt anmälan till Datainspektionen
- Resultaten från studien skall publiceras.

Kliniska prövningar av läkemedel delas upp i olika faser:

- Fas I: undersöker läkemedlets säkerhet och är första gången läkemedlet testas i människa och görs vanligen på en grupp friska personer.
- Fas II: utförs på patienter som lider av en sjukdom för att studera hur effektivt läkemedlet är.
- Fas III: utförs på en stor patientgrupp för att slutgiltigt se hur effektivt läkemedlet är jämfört med redan godkända läkemedel. Om effekten är säkerställd som högre ansöker man om registrering hos Läkemedelsverket.
- Fas IV: studie på en bred patientpopulation för att ta reda på hur effektivt läkemedlet är när det används i vanlig hälso- och sjukvård samt om det finns nya ovanliga biverkningar.

Utöver det legala ramverket finns viktiga professionella förutsättningar för att se till att god vård och god sed tillämpas så att patientförtroendet säkerställs. I detta ligger att patientens behov alltid står i centrum för aktiviteten. Studier bedrivs av forskare som möter patienter och sjukvårdspersonal med stor respekt. Den kliniska forskningen är beroende av god infrastruktur som:

- Tillgång till valida och strukturerade patientdata från exempelvis biobanker, register och medicinska journaler som bygger på adekvata patientkohorter som är de patientsamlingar som ska studeras och strukturerade datasamlingar.
- Att forskningsmiljön får support från andra funktioner exempelvis patologi, radiologi, DNA-sekvensering samt bioinformatik.
- Den kliniska forskningens kvalité är beroende av ett gott ledarskap, att unga forskare får tillgång till mentorskap och att forskargruppen har en tydlig kontinuitet och utvecklar forskningen.

Organisering av kliniska prövningar i Stockholms läns landsting
Karolinska Trial Alliance (KTA) är en serviceorganisation för klinisk prövningsverksamhet för hela landstinget och Stockholms regionala nod i den nationella samordningen av kliniska studier. KTA har i huvudsak tre olika enheter: en Fas 1-enhet för säkerhetstest av nya läkemedel, en prövningsmottagning (KTA-Prim) som stödjer primärvårdens kliniska prövningsverksamhet och en verksamhet som ger administrativt stöd för fas-2 till 5-studier inom landstinget. KTA erbjuder utbildning i klinisk

prövning, så kallad GCP-utbildning. Därutöver sköter KTA andra typer av administration som monitorering, utformning av studieprotokoll och kostnadsberäkningar.

Klinisk Prövningsenhet (KPE) gör kliniska prövningar på cancerpatienter. KPE planeras tillhöra Tema Cancer när Karolinska Universitetssjukhuset inför sin nya organisation.

Legalt ramverk
Hälso- och sjukvårdslagen innehåller bestämmelser om hälso- och sjukvården och dess organisation. Landstingens medverkan i finansiering, planering och genomförande av klinisk forskning utgår från hälso- och sjukvårdslagen. (26 b § HSL, SFS 1982:763)).

Syftet med patientlagen är att stärka och tydliggöra patientens ställning och främja patientens integritet, självbestämmande och delaktighet. (SFS 2014:821). Lagen tar också tillvara patienternas vilja att bidra till att utveckla såväl sin egen, som andra patienters, behandling. Hälso- och sjukvården har därför ett ansvar att förse patienten med evidensbaserad kunskap, och i dialog med patienten, tydliggöra hur patienten kan vara med och utveckla vården genom att medverka i och, därmed bidra till, klinisk forskning.

Etikprövningslagen (SFS 2003:460) innehåller bestämmelser om etikprövning av forskning som avser människor och biologiskt material från människor. Syftet med lagen är att skydda den enskilda människan och upprätthålla respekten för människovärdet vid forskning. Vidare ska människors välfärd ges företräde framför samhällets och vetenskapens behov. Forskning får bara ske om den har godkänts vid en etikprövning vid en av de regionala etikprövningsnämnderna eller vid den Centrala etikprövningsnämnden. Forskning får godkännas endast om de risker som den kan medföra för forskningspersoners hälsa, säkerhet och personliga integritet uppvägs av vetenskapligt värde. Vidare får forskning bara godkännas om den ska utföras av, eller under överinseende av, en forskare som har den vetenskapliga kompetens som behövs.

Regelverket om vävnader och celler baseras på EU-direktiv 2004/23/EG om fastställande av kvalitets- och säkerhetsnormer för donation, tillvaratagande, kontroll, bearbetning, konservering, förvaring och distribution av mänskliga vävnader och celler. Direktivet har införts i svensk rätt genom lagen (2008:286) om kvalitets- och säkerhetsnormer vid hantering av mänskliga vävnader och celler. Lagen innehåller bestämmelser

främst om kvalitet och säkerhet vid sådan hantering avsedd för användning på människor.

Karolinska Universitetssjukhuset GMP-anläggning, Vecura och Vävnadsinrättningen vid Klinisk immunologi och transfusionsmedicin har tillstånd att bedriva vävnadsinrättning både från Läkemedelsverket och från Socialstyrelsen samt från Inspektionen för vård och omsorg (IVO). Om stamceller manipulerats väsentligt eller är tänkta för en annan funktion än den ursprungliga, definieras cellterapin som ett läkemedel enligt EU-förordningen (1394/2007) om läkemedel för avancerad terapi.

För studier där man använder tekniker som genterapi, somatisk cellterapi eller vävnadstekniska produkter finns regler som är beslutade på EU-nivå. Användningsområdet för många av dessa produkter brukar benämnas cellterapi eller regenerativ medicin. Dessa tekniker klassas som läkemedel med den gemensamma benämningen avancerad terapi. Dessa omfattar celler och vävnader som genomgått omfattande bearbetning eller som används vid indikationer som avviker från den biologiska produktens ursprungliga funktion. När produkten ska användas vid behandling av enstaka patienter under förskrivande läkares ansvar, kan särskilt tillverkningstillstånd beviljas. Om avsikten är att systematiskt utvärdera dessa läkemedels effekt och säkerhet mot en särskild sjukdom krävs godkännande från Läkemedelsverket och från regional etikprövningsnämnd.

För prover tagna för forskning gäller att i det ögonblick provet lämnar patientens kropp blir provet ett biobanksprov. Patienten behöver lämna sitt samtycke till att delta i forskningsstudien och vad prover ska användas till. Ett vårdprov som sparas för patientens egen vård och behandling blir ett biobanksprov om provet sparas mer än två månader. Ett muntligt samtycke används oftast här. Patienten kan när som helst dra tillbaka sitt samtycke. Prover som inte har analyserats ska då kasseras eller avidentifieras. Spårbarhet och säker förvaring är även del av lag (2002:297) om biobanker i hälso- och sjukvården m.m. ("Bionbankslagen"). Lagen tydliggör vem som ansvarar för, respektive vem som beslutar om hantering av provet samt hur patientsamtycke inhämtas samt hur säker hantering av provet sker.

I Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2011:19) om kliniska läkemedelsprövningar på människor slås fast att förutsättningen för att få genomföra en klinisk prövning är att tillstånd lämnas av Läkemedelsverket, att godkännande ges av etikkommitté och att "principerna för god klinisk sed samt Helsingforsdeklarationen om etiska principer för medicinsk humanforskning" ska tillämpas (3 kap. 1 §).

Läkemedelslagen (2015:315) syftar till att skydda människors hälsa och välbefinnande samt att värna om folkhälsan och skydda miljön utan att detta i högre grad än vad som är nödvändigt hindrar utvecklingen av läkemedel eller handeln med läkemedel i Sverige och inom Europeiska ekonomiska samarbetsområdet (EES).

Medicintekniska produkter är produkter som enligt tillverkarens uppgift ska användas, separat eller i kombination med annat, för att hos människor påvisa, förebygga, övervaka, behandla eller lindra en sjukdom eller skada, eller kompensera en skada eller en funktionsnedsättning, och vidare undersöka, ändra eller ersätta anatomin eller en fysiologisk process. Alla medicintekniska produkter, som inte är specialanpassade eller avsedda för klinisk prövning/utvärdering av prestanda, ska bära CE-märket då de släpps ut på marknaden. CE-märkning av en medicinteknisk produkt innebär en försäkran från tillverkaren att produkten har den prestanda tillverkaren uppger och att produktens kliniska nytta inte står i missförhållande till dess sidoeffekter när den används för avsett ändamål och på föreskrivet sätt. Läkemedelsverket utövar tillsyn över kliniska prövningar av medicintekniska produkter.

Landstinget förfogar över en stor mängd kvalitetsregister samt databaser med strukturerade vårddata från all landstingsfinansierad hälso- och sjukvård i länet. I dag är landstingets samverkan med externa organisationer fragmenterad och ett arbete för att inrätta en kontaktpunkt, SLL Gateway, för datautlämning samt bearbetning har initierats. SLL Gateway ska se till att etik, lagar och förordningar följs och att patienters och individers integritet skyddas.

Överväganden

Förstärkta kunskaper kring regler och etik i klinisk forskning

Karolinska Universitetssjukhuset gav Kjell Asplund i uppdrag att utreda Paolo Macchiarinis transplantationer av syntetiska luftstrupar vid sjukhuset. Granskningen presenterades i form av rapporten Fallet Macchiarini – Utredning av verksamheten med transplantationer av syntetiska luftstrupar vid Karolinska Universitetssjukhuset, (LS 2016-0197).

Det finns i Stockholms läns landsting inte några koncernövergripande riktlinjer för klinisk forskning utöver de nationella lagar och internationella deklarationer som styr området. Det har hävdats att det finns en gråzon kring ansvaret för att genomföra läkemedelsstudier på grund av att medarbetare har så kallade kombinationstjänster (SvD Debatt 160312).

Dessa kombinationsanställningar innebär att personer är anställda både av Karolinska Institutet och Stockholms läns landsting Hälso- och sjukvårdslagen tydliggör dock att det är verksamhetscheferna som ansvarar för att patienternas behov av säkerhet i sjukvården säkerställs genom att upprätthålla god vård. Därmed är det landstinget som ytterst ansvarar för god vård och att regler och riktlinjer för kliniska läkemedelsprövningar följs. Det är förvaltningens uppfattning att ytterligare regler och riktlinjer inte skulle öka säkerheten i klinisk forskning utan att landstinget bör utarbeta rutiner som säkerställer efterlevnad av befintligt regelverk som rör klinisk forskning.

I Kjell Asplunds utredning konstateras att kunskapen om gällande regelverk och om professionella rekommendationer har varit begränsad. Det har också varit en allmän brist att inte alla verksamhetschefer vid Karolinska Universitetssjukhuset har haft utbildning i good clinical practice. Utredaren rekommenderar att alla berörda medarbetare utbildas i det regelverk som kan vara relevant vid ett universitetssjukhus och att det är av särskild vikt att verksamhetscheferna eller motsvarande i universitetsjukvården har solid och aktuell kunskap om regelverken för klinisk forskning. Förvaltningen föreslår att undersöka förutsättningarna för att införa ett krav på att verksamhetschef eller motsvarande verksamma inom universitetssjukvården ska vara utbildade i good clinical practice.

Karolinska Universitetssjukhuset och Karolinska Institutet arbetar kontinuerligt med att vidareutveckla den kliniska forskningen i Stockholm. Inom ramen för detta arbete har en arbetsgrupp som leds av Karolinska Universitetssjukhusets chefläkare och prorektor vid Karolinska Institutet föreslagit att ett så kallat resursintyg införs vid klinisk forskning på Karolinska Universitetssjukhuset. Resursintyget ska tydliggöra roller, ansvar och minska risk för oredlighet i forskning. Med oredlighet menas att fabricera, förfalska, plagiera eller stjäla vetenskapliga data och resultat. Resursintyget ska beskriva de två parternas uppdelning av ansvar och ska signeras av patientområdeschef, funktionsområdeschef, verksamhetschef eller motsvarande respektive prefekt. Förvaltningen anser att förutsättningarna för att införa ett resursintyg inom hela universitetssjukvården i Stockholms läns landsting bör undersökas.

Det är viktigt att de lärdomar som nu dras kring tillämpning av regelverk för klinisk forskning och forskningsfinansiering vid Karolinska Universitetssjukhuset kommer samtliga vårdverksamheter inom Stockholms läns landsting till del. Detta blir särskilt viktigt i genomförandet av Framtidens hälso- och sjukvård och genomförandet av universitetssjukvård.

Ekonomiska konsekvenser av beslutet

Beslutet medför inga ekonomiska konsekvenser.

Miljökonsekvenser av beslutet

I enlighet med landstingets Miljöpolitiska program 2012-2016 har hänsyn till miljön beaktats och slutsatsen är att det inte är relevant med en miljökonsekvensbedömning i detta ärende.

Anne Rundquist
Tillförordnad landstingsdirektör

Jan Andersson
Forskningsdirektör