



**Karolinska
Institutet**

Karolinska Trial Alliance
Karolinska Universitetssjukhuset
Examensarbete för magisterexamen i
medicinsk vetenskap med
huvudinriktning biomedicin.
Stockholm 2009

Data Management Processen inom Akademiska Kliniska Prövningar

Av Anders Brandt

Handledare: Peter Westerling, Karolinska Trial Alliance



**Karolinska
Institutet**

Karolinska Trial Alliance
Karolinska University Hospital
Master thesis in medical science
with a major in biomedicine
Stockholm 2009

The Data Management Process within academic clinical trials

Abstract

As the new EU directive was implemented 2004, the framework of conducting clinical trials was sharpened, particularly research involving drug development. The responsibilities of the investigator in academically initiated studies now broadened in terms of the academic investigator having the same responsibilities as the sponsor in maintaining a quality assured clinical trial process. The directive also included a clearer set of regulations as of how to manage data in clinical research.

The primary aim of this study is to map out the DM-process of today within academic clinical trials. To achieve this a quantitative survey was carried out together with a qualitative survey. A questionnaire was sent out to 420 investigators, 100 research nurses and 100 PhD students at the Karolinska University Hospital. From these six investigators and two research nurses were targeted for interviews.

The study shows a significant variance within the quality assurance area. Sponsor-initiated studies shows a strong compliance to the clinical trial framework while the major variance is to be found within investigator initiated academic trials.

The main problems with fulfilling the existing framework for conducting clinical trials is not only due to the fact that the academia, in contrast to the industry, constantly is facing a lack of time and resources. The distinguishing dynamic feature of the academia is not something that easily will comply to the new set of regulatory rules.



**Karolinska
Institutet**

Karolinska Trial Alliance
Karolinska University Hospital
Master thesis in medical science
with a major in biomedicine
Stockholm 2009

Data Management processen inom akademiska kliniska prövningar

Sammanfattning

I och med införandet av det nya prövningsdirektivet som blev gällande 2004, skärptes de regler som gäller vid klinisk humanforskning och då särskilt forskning involverande läkemedel. De nya ansvarsområden som nu tillskansats prövarollen gäller såväl prövare i egna initierade studier såsom prövare i företagsinitierade studier. Direktivet innehåller dessutom ett striktare regelverk för hantering av data inom forskning.

Syftet med studien är att försöka kartlägga hur Data Management processen ser ut idag inom akademisk klinisk forskning. För att göra detta användes en kvantitativ enkätundersökning tillsammans med kvalitativa intervjuer. Enkätformuläret skickades ut till 420 prövare, 100 forskningssjuksköterskor och 100 doktorander på Karolinska sjukhuset. Utifrån dessa identifierades sex prövare och två forskningssjuksköterskor för djupintervjuer.

Studien uppvisar en väldigt stor varians inom kvalitetssäkringsarbetet av DM processen.

Företagsfinansierade studier uppvisar en väldigt stark "compliance" till de gällande regelverken emedan den stora variationen står att finna inom de prövarinitierade studierna.

Problematiken med att uppfylla de krav som regelverken ställer är till synes inte bara beroende på det faktum att akademien väldigt ofta står i kontrast till industrin ifråga om resurser och tid. Den större dynamik som den akademiska forskningsprocessen kännetecknas av är inte något som lätt låter informera sig i de nu gällande regelverken.

Tack

Ett stort tack till alla som deltagit i denna studie, respondenter såväl som alla involverade. Jag vill särskilt tacka Peter Westerling för vägledning och feedback i mitt arbete.

Ordlista – Begrepp och förklaringar

Begrepp

Förklaring

Adverse Event	Alla medicinska händelser som drabbar en patient i en klinisk prövning oberoende om de tros ha något samband med behandlingen
Case Report Form (CRF)	Dokument utformat för att samla in all information som utformats utifrån protokollet
EUDRACT	Ansökningshandling som måste bifogas till det europeiska läkemedelsverket vid läkemedelsstudier
Fssk	Forskningssjuksköterska
Good Manufacturing Practice (GMP)	God tillverkningssed och innehåller principer för kvalitetsmässigt genomförande vid tillverkning av läkemedel för human bruk.
Good Clinical Practice (GCP)	Ett regelverk utformat främst för att skydda patient vid kliniska prövningar, men också för att säkra en uniformitet och kvalitetsstandard vid kliniska prövningar
Monitorering	Övervakning av en klinisk prövning för att försäkra att den genomförs, rapporteras och dokumenteras i enlighet med protokoll, SOP's, GCP samt andra regulatoriska krav.
Protokoll	dokument som beskriver syfte, design, metod och organisationen vid en klinisk prövning.
Prövare	Den medicinskt ansvarige personen för genomförandet av en klinisk prövning. Måste vara legitimerad läkare eller tandläkare.
Quality Assurance	Alla åtgärder som etablerade för att försäkra att prövningen och data genereras, dokumenteras och rapporteras i enlighet med GCP och övriga regulatoriska krav.
Serious Adverse Event (SAE)	En allvarlig medicinsk händelse som drabbar patient oavsett om samband med läkemedel
Sponsor	En individ, ett företag, institution eller organisation som tar ansvar för initiering, ledning och finansiering av studie. För det mesta ett läkemedelföretag
Standard Operating Procedures (SOP)	Detaljerade skriftliga instruktioner för att uppnå enhetlighet i utförandet av en viss funktion

Innehållsförteckning

1. Inledning	6
2. Bakgrund	6
2.1 Helsingforsdeklarationen	6
2.2 Good Clinical Practice	7
2.3 International Conference on Harmonisation	7
2.4 Myndigheter	7
2.5 Finansiering akademiska studier	7
2.6 Prövningsdirektivet	8
3. Syfte	8
3.1 Primär målsättning	8
3.2 Sekundär målsättning	9
4. Material och metod	9
4.1 Enkät	9
4.2 Intervju	10
5. Resultat	11
5.1 Enkätundersökning	11
5.2 Intervjuer	15
6. Diskussion	24
6.1 Motivering av metodval	24
6.2 Metoder i studie	25
6.3 Skillnad prövare och fssk	26
6.4 Allmän databasanvändning	26
6.5 Problematik	26
6.6 Stödfunktion	27
6.7 Framtida forskning	27
7. Konklusion	29
8. Referenser	30
Bilaga 1: Enkätintro	31
Bilaga 2: Enkätformulär	32
Bilaga 3: Resultat, tabeller	34

1. Inledning

Kliniska prövningar är studier utförda på människor (sk humanforskning) för att utröna riskerna, effekten och säkerheten för ett nytt läkemedel eller terapi.

De flesta kliniska studier som involverar läkemedel är initierade av industrin och är en förutsättning för att nya läkemedel ska bli godkända för marknadsföring. De vårdenheterna som utför prövningar på uppdrag av läkemedelsindustrin får till följd av prövningarna en förhöjd vårdkvalitet och ökad kompetens- och kunskapsutveckling¹.

Ett allmänintresse finns alltså i att förutsättningarna för kliniska prövningar är optimala. Det som kanske främst kännetecknar kommersiella studier är att dessa är oerhört kostsamma och därför har ett vinstintresse. Som ett led i detta innehar läkemedelsföretagen en rigorös struktur för kvalitetssäkring^{2,3,4,5}.

Akademisk klinisk forskning bedrivs idag på såväl universitet som inom hälso- och sjukvård. Det som främst utmärker denna typ av forskning är att den är planerad och genomförd utan extern sponsor (prövarinitierad). Målet med denna typ av studier är dels att förbättra terapier eller metoder i vården och dels att få resultatet publicerat, och därigenom nå ut med resultatet till forskarkollektivet. Det senare syftar till att sprida ny spetskunskap.

De myndighetskrav som ställs på akademisk klinisk forskning är desamma som för sponsrad klinisk forskning; studierna ska utföras enligt beprövad vetenskaplig metod och följa de internationella harmoniserade regelverken för etisk och vetenskaplig kvalitetsstandard, Good Clinical Practice (ICH-GCP)⁶.

För att akademien ska leva upp till samma kvalitetssäkringskrav som industrin inom DM-processen är det viktigt att belysa de eventuella problem som den enskilde prövaren möter inom sitt arbete. Belyser man vilka hinder en akademisk prövare upplever i genomförandet av en klinisk prövning, kan det i förlängningen bidra till att underlätta arbetet. Detta kan i sin tur främja antalet prövningar samt öka kvaliteten på prövningarna.

2. Bakgrund

2.1 Helsingforsdeklarationen

Helsingforsdeklarationen innehåller etiska principer för all medicinsk forskning som involverar människor och antogs av World Medical Association första gången redan 1964. Deklarationen utvecklades för att ge etisk vägledning till läkare och övrig personal som arbetar med klinisk forskning. I deklarationen klargörs att prövaren alltid ska sätta patientens välmående i första hand, och att detta måste komma före den vetenskapliga nytta eller samhällsfördel som forskningen kan ge. Klinisk forskning får enbart utföras om

den uppskattade nyttan av forskningen överstiger den individuella risken för dem som deltar^{7,8}.

2.2 Good Clinical Practice

Good clinical practice (GCP) är en samling etiska och vetenskapliga riktlinjer för hur god klinisk forskning bör genomföras vid studier på människor, och bygger på Helsingforsdeklarationen. Kvalitetssystemet utvecklades av den amerikanska motsvarigheten till läkemedelsverket under slutet av 60-talet, efter att flera fall av fusk och misskötsel av kliniska prövningar uppmärksammats. Genom GCP fås en standard för hur design, genomförande, övervakning, dokumentation, analys och rapportering av en klinisk prövning ska ske, vilket försäkrar att de data och resultat som erhålles är trovärdiga och riktiga^{7,8}.

Ungefär tjugo år senare följde Frankrike och England i USA:s fotspår och införde liknande riktlinjer. Strax därefter, 1989, utformades Nordiska riktlinjer för GCP, och 1990 utarbetades regler inom EU.

2.3 International Conference on Harmonisation, ICH

International Conference on Harmonization (ICH) är organisationen bakom en gemensam GCP. ICH-GCP syftar till att ytterligare harmonisera riktlinjerna för Europa, USA och Japan så att länderna får en gemensam standard för klinisk forskning. Detta för att länderna ska komma överens om vilken dokumentation och regler som behövs för att ett läkemedel ska godkännas oavsett var forskningen sker. ICH-GCP antogs 1997 och syftar till att skapa en gemensam hög standard på forskningen som kan godkännas över hela världen^{7,8}.

2.4 Myndigheter

Två olika myndigheter tar ställning till om en klinisk prövning får genomföras i Sverige. Läkemedelsverket kontrollerar den vetenskapliga designen på forskningen, och etikprövningsnämnden granskar de etiska aspekterna.

2.5 Finansiering av akademiska studier

För att finansiera akademiska studier söker respektive prövare anslag för den specifika studien, alternativt blir uppsökta. De största finansiärerna för akademiska studier är näringslivet, landstinget i form av ALF ("avtalet mellan Landstinget och Staten om samarbete om Forskning") och vetenskapsrådet^{9,10,11}. Anslag från näringslivet kännetecknas dels av rena anslag och dels sk. uppdragsforskning. Den senare innebär att prövaren/forskaren blir kontaktad direkt av näringslivet/företag för att genomföra en specifik studie och blir finansierad för denna. Resterande finansiering är i form av rena anslag från fonder och/eller stipendier (hjärt/lungfonden, wallenbergstiftelserna etc).

2.6 EUs kliniska prövningsdirektiv

År 2001 godkände den Europeiska Unionen (EU) det kliniska prövningsdirektivet, 2001/20/EC. Direktivet, som är ett resultat av ett 6-årigt arbete i EU-parlamentet och EU-kommissionen och handlades av Generaldirektoratet för näringsliv, syftar dels till att få snabbare och mer enhetliga/kvalitetsäkrade processer jämfört med yttre konkurrenter (USA, China, Indien, Japan), men också till att harmonisera den inre marknaden och skapa förutsättningar för en framgångsrik europeisk bioteknik- och läkemedelsindustri. Direktivet skyddar även de som medverkar i en klinisk prövning genom att göra riktlinjer för GCP till gällande lagar inom EU. Medlemsländerna skulle infoga direktivet i sina egna lagar innan den 1 maj 2004. För en del länder innebär direktivet en del stora förändringar, men för Sveriges del blev det ingen större omställning då många av kraven redan ingår i lagstadgad och normal praxis sedan 1997¹².

2.6.1 Prövarens ansvar

Ansvarig prövare är den medicinsk ansvarige personen för genomförandet av den kliniska prövningen på ett prövningsställe och måste vara legitimerad läkare eller tandläkare med specialistkompetens. Prövaren är främst ansvarig för patienternas välmående och att behandlingen är den bästa tänkbara. Det är prövaren som ansvarar för att söka tillstånd från etikprövningsnämnden, samt att försäkra att det finns personal och resurser under hela studien; detta är ett ansvar som delas med verksamhetschefen. Prövaren måste se till att protokollet följs och att korrekt data samlas in^{13,14}.

2.6.2 Sponsors ansvar

Sponsorn är en individ, företag, institution eller organisation som tar ansvar för initiering, ledning och finansiering av en klinisk prövning. Sponsorn ansvarar för att de läkemedel som används är tillverkade enligt good manufacturing practice (GMP) och att de krav som finns på kvalitetskontroll efterföljs. Det är sponsors uppgift att ansöka om tillstånd från läkemedelsverket samt försäkra att prövaren erhållit tillstånd från etikprövningsnämnden. Sponsors ska tillhandahålla SOPar och kostnadsfritt läkemedel till de patienter som ingår i studien^{13,14}.

3. Syfte

3.1 Primär målsättning

Syftet med studien är att undersöka och kartlägga hur DM inom akademiska kliniska prövningar utförs idag.

3.2 Sekundär målsättning

Studien syftar även till att undersöka forskningspersonalens syn på-och erfarenheter av DM-processen.

4. Material och metod

I denna studie användes både såväl kvantitativ såsom kvalitativ undersökning. De båda metoderna användes enligt trianguleringmetoden, vilket innebär konfirmering av en typ utav undersökning genom en annan typ av undersökning, ie i detta fallet konfirmering av kvantitativt resultat (enkät) genom kvalitativ undersökning (intervju). De kvalitativa förutsättningarna ger kunskap om egenskaper och erfarenheter, medan de kvantitativa förutsättningarna kan ge upplysningar om omfattning och fördelning¹⁵. Då studien har ett deskriptivt syfte, och inte utgår ifrån några förutbestämda antaganden, är den vetenskapliga ansatsen induktiv med syfte att beskriva en process såsom varandes i "befintligt skick" utifrån forskningspersonalens egna erfarenheter.

4.1. Enkät

För att nå ut till så många respondenter som möjligt användes ett frågeformulär(bilaga 2). Frågeformuläret delades in i: allmän information om deltagaren, deltagarens roll inom kliniska prövningar följt av DM-tema frågor och till sist specifika DM frågor och allmänt.

Tre utav DM-tema frågorna indelades i före studie, under studie och efter studie, emedan de två andra tema frågorna rörde allmänna DM-objekt/förfaranden. Frågorna var designade som flervalsalternativ eller som öppna frågor(se bilaga).

4.1.1 Urval

Enkätformuläret skickades ut till 409 prövare på KS Solna och Huddinge som fått sina studier beviljade hos centrala etikprövningsnämnden, detta under åren 2007-08. Formuläret skickades också ut till 200 slumpmässigt utvalda forskningssjuksköterskor och doktorander (100/100) på KS Solna och Huddinge. Rent praktiskt användes den tillgängliga telefonlistan som finns på Karolinska universitetssjukhusets hemsida "inuti", där fssk och doktorander valdes ut helt slumpmässigt.

4.1.2 Genomförande

Enkätformuläret som användes i denna undersökning var designad specifikt för studien. Med benäget tillstånd från Karolinska Institutets IT avdelning kunde en sk websurveytjänst tas i anspråk. Denna tjänst innebär att man rent digitalt kan skicka ut/få tillbaka frågeformulär till/från respondent. Innan formuläret skickades ut i full skala, kvalitetsgranskades den av 10

personer verksamma inom kliniska prövningar. Granskningen resulterade i en modifiering av formuläret i form av reducering av antalet frågor och en omformulering av enstaka frågor.

Utskicket föranleddes av ett sk enkätintro där syftet och vem som stod bakom studien beskrevs mer utförligt (bilaga 1). Totalt gjordes ett utskick till 609 respondenter, alla tillhörande eller med koppling till Karolinska Universitetssjukhuset. Respondenterna fick två veckors frist för att returnera formuläret och efter en vecka skickades en påminnelse ut. De som besvarade enkäten betraktades ha givit informerat samtycke medan de som inte besvarade enkäten antogs inte vilja delta i studien. I enkäten tillfrågades även om deltagarna skulle kunna tänka sig att medverka i en uppföljande intervju.

4.1.3 Analys

De frågor som besvaras enligt flervalsoalternativ behandlas kvantitativt och redovisas demografiskt, medan de öppna frågorna behandlas kvalitativt.

4.2 Intervju

Enkätundersökningen följdes upp med 8 intervjuer, detta för få en djupare inblick i DM-processen utifrån forskningspersonalens egna erfarenheter. Antalet intervjuobjekt var ett övervägande beroende av faktorerna tid och kvalite: 8 intervjuer ansågs vara tillräckligt för att rekvirera tillräcklig och representativ information, och för att djupanalysen av intervjudatan skulle vara möjligt inom de tidsramar som gavs. Uppdelningen sex prövare och två forskningssjuksköterskor speglade i stort sett uppdelningen prövare/fssk i enkätutskicket, där prövarna var betydligt fler.

4.2.1 Urval

Resultatet från enkätundersökningen användes som underlag för att identifiera åtta personer som var positivt inställda till intervju. För att stratifiera urvalet fick samtliga som angivit samtycke till intervju ange i uppföljande e-post uppge om huruvida de främst sysslade med *läkemedelsforskning* eller *annan klinisk forskning*. Fördelningen per strata:

Strata	Antal
Prövare läkemedelsforskning	3
Prövare annan klinisk forskning	3
Fssk läkemedelsforskning	1
Fssk annan klinisk forskning	1

Respondenterna i respektive kategori valdes slumpmässigt med papperslappsmetoden, där antalet intervjuobjekt (tre eller två) togs ur en skål med papperslappar tillhörande respektive strata.

4.2.2 Genomförande

Intervjuerna varade i ungefär 50 min till en timme och dokumenterades med hjälp av MP3 spelare tillsammans med anteckningar. Intervjuerna utfördes på ett semistrukturerat sätt, ie intervjuerna genomfördes med betoning på temautveckling och dynamik. Temautvecklingen syftar till rekvirering av kunskap och erfarenheter från intervjupersonen (öppna frågor) och dynamiken till möjligheten till interaktion mellan intervjuare och intervjuad, detta dock inom de ramar som ges för ett konstruktivt utbyte av relevant information^{15,16}.

De teman och frågor som användes granskades först av prövare för att säkerställa relevans och täckning inom området.

4.2.3 Analys

Analysen genomfördes i fyra faser enligt Giorgio, där huvuddragen är att få helhetsintryck, identifiera meningsbildande enheter, att avskilja innehållet i de meningsbärande enheterna, och att sammanfatta innebörden i detta innehåll^{15,16}.

5. Resultat

5.1 Enkätundersökning

Ett frågeformulär skickades ut till 609 utvalda respondenter på Karolinska Sjukhuset varav 111 svarade. Detta ger en svarsfrekvens på 18,2 procent.

5.1.1 Allmän information

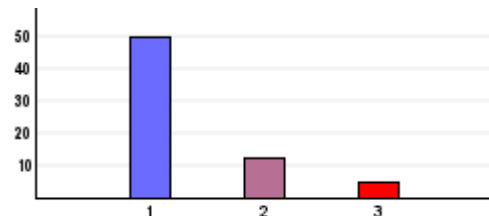
Av dem som svarade på enkäten var 61,2% prövare, 34,2 % forskningssjuksköterskor och 8,1 % doktorander. I respektive grupp var svarsfrekvensen; prövare 16,6%, forskningssjuksköterskor 34% och doktorander 9%. Pga av den låga svarsfrekvensen hos doktoranderna och att frågeformuläret i efterhand ej kunde tillskrivas vara riktad till/förståelig för doktoranderna, exkluderades dessa ur studien då någon representativitet ej skulle kunna erhållas.

5.1.2 Utbildning i GCP

Huvuddelen av prövarna hade utbildning i GCP (tabell). De flesta hade fått denna utbildning via interna kurser men också via företag.

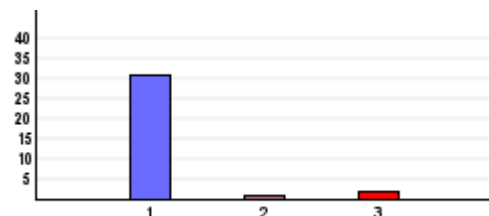
Tabell 1, GCP utbildning prövare

■ (1)	Ja	50	74,6%
■ (2)	Nej	12	17,9%
■ (3)	Antal som ej svarat	5	7,5%



Tabell 2, GCP utbildning fssk

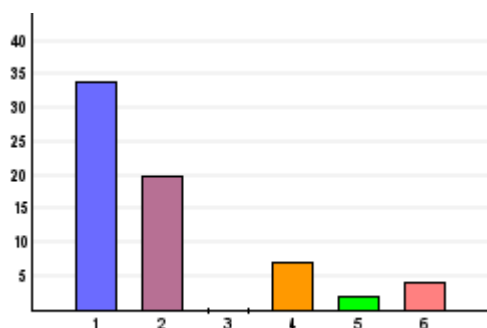
■ (1)	Ja	31	91,2%
■ (2)	Nej	1	2,9%
■ (3)	Antal som ej svarat	2	5,9%



5.1.3 Del av studie som man finner DM mest tidskrävande

Både prövare och forskningssjuksköterskor ansåg att uppstarten av en studie är mest tids-och energikrävande gällande DM arbetet (tabell 3).

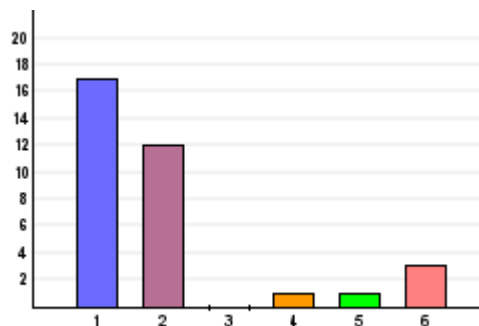
Tabell 3, del av studie mest krävande, prövare.



■ (1)	Uppstart/design	34	50,7%
■ (2)	Genomförande	20	29,9%
■ (3)	Avslutande	0	0%
■ (4)	Publikation	7	10,4%
■ (5)	Annat	2	3,0%
■ (6)	Antal som ej svarat	4	6,0%

Tabell 4, del av studie mest tidskrävande, fssk

■ (1)	Uppstart/design	17	50%
■ (2)	Genomförande	12	35,3%
■ (3)	Avslutande	0	0%
■ (4)	Publikation	1	2,9%
■ (5)	Annat	1	2,9%
■ (6)	Antal som ej svarat	3	8,8%



5.1.4 Data Management objekt eller förfaranden

Här uppmanades respondenten att fylla i **förekomsten** av grundläggande DM objekt eller förfaranden.

Tabell 5 DM objekt prövare (bilaga 3)

Tabell 6 (bilaga 1) DM objekt prövare (bilaga 3)

5.1.5 Förekomsten av specifika DM förfaranden

Respondenten uppmanades att uppge förekomsten av specifika DM **förfaranden**, detta i de flesta av de studier man medverkat. Med DM förfarande menas de processer som enligt regelverken ingår i begreppet Data Management i kliniska prövningar. Ingen större skillnad kunde uppmätas mellan forskningssjuksköterskor och prövare.

Tabell 7, DM-förfaranden prövare (bilaga 4)

Tabell 8, DM-förfaranden fssk (bilaga 4)

5.1.6 Uppfattning och erfarenheter av specifika DM-moment

Respondenten uppmanades att uppge sin **inställning och erfarenhet** till specifika DM-moment i förhållande till **var** i en studie man befinner sig: **innan, under och efter**.

5.1.6.1 Uppfattning om DM-moment innan uppstart av studie

Det mest framträdande och vad som verkar skilja prövare från fssk innan studie är att forskningssjuksköterskorna är överrepresenterade i "ej applicerbart" eller "vet ej" grupperna. Slutsats som kan dras är att fssk antingen ej medverkar i uppstartsmomenten alternativt att dessa moment ej ingår vid uppstart av studie.

Tabell 9, uppfattning DM-moment innan studie, prövare (bilaga 5)

Tabell 10, uppfattning av DM-moment innan studie, fssk (bilaga 5)

5.1.6.2 Uppfattning om DM-moment *under* studiens gång.

Här skiljde sig inte fssk mot prövare nämnvärt, att notera dock är att fssk i betydligt högre grad svarar "ej applicerbart" och att dom allmänt innehar en låg svarsfrekvens jämfört med prövarna.

Tabell 11, DM-moment under studie, prövare (bilaga 6)

Tabell 12, DM-moment under studie, fssk (bilaga 6)

5.1.6.3 Uppfattning om DM-moment *efter* studie

Även här är fssk överrepresenterade i "ej applicerbart" gruppen.

Tabell 13, uppfattning efter studie, prövare (bilaga 7)

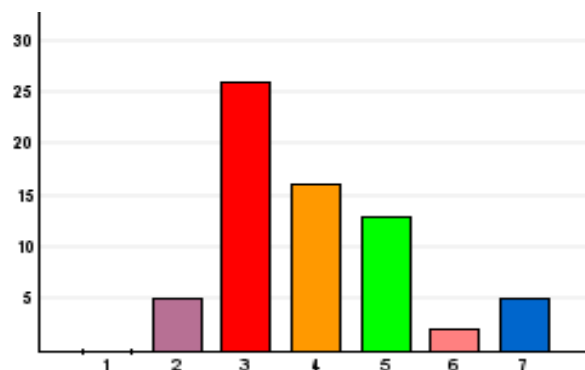
Tabell 14, uppfattning efter studie, fssk (bilaga 5)

5.1.7 Specifik databasanvändning

Respondenten uppmanades att uppge vilken databas som används vid de flesta av de studier man medverkat eller ansvarat för. Vi angivelse av specifik databas angav de flesta MySQL och SAS alt SPSS.

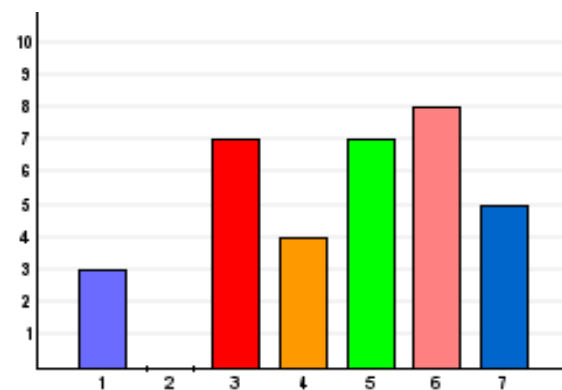
Tabell 15, databas prövare.

■ (1)	Oracle Clinical	0	0%
■ (2)	Microsoft Access	5	7,5%
■ (3)	Excel	26	38,8%
■ (4)	Annat	16	23,9%
■ (5)	Använder ej specifik databas	13	19,4%
■ (6)	Vet ej	2	3,0%
■ (7)	Antal som ej svarat	5	7,5%



Tabell 16, databas fssk

■ (1)	Oracle Clinical	3	8,8%
■ (2)	Microsoft Access	0	0%
■ (3)	Excel	7	20,6%
■ (4)	Annat	4	11,8%
■ (5)	Använder ej specifik databas	7	20,6%
■ (6)	Vet ej	8	23,5%
■ (7)	Antal som ej svarat	5	14,7%

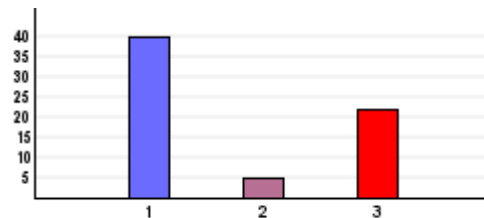


5.1.8 Allmänt, stödfunktion

Respondent uppmanades att uppge om huruvida en stödfunktion skulle kunna vara till hjälp i de flesta av de studier som man medverkat i. Att notera här är att prövare i allmänhet verkar vara mer positivt inställda till en stödfunktion än forskningssjuksköterskorna.

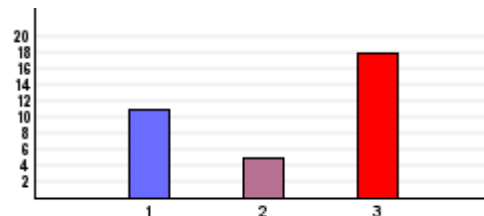
Tabell 16, stödfunktion prövare

■ (1)	Ja	40 59,7%
■ (2)	Nej	5 7,5%
■ (3)	Vet ej	22 32,8%



Tabell 17, stödfunktion fsk

■ (1)	Ja	11 32,4%
■ (2)	Nej	5 14,7%
■ (3)	Vet ej	18 52,9%



5.2 Intervjuer

Baserat på enkätundersökningen utsågs 8 personer att delta i uppföljande djupintervjuer. Resultatet från intervjuerna är sammanställda under respektive tema/frågeställning.

Bakgrundsinfo om intervjupersoner är sammanställt enligt följande:

- sex prövare som deltagit i/varit ansvariga för studier i minst 10 år, detta med ett span på 10-40 års erfarenhet av kliniska studier. Andelen som främst var involverade i

sponsorinitierade studier och de som främst var involverade i **prövarinitierade** studier var 60/40, i detta fallet tre sponsor och tre prävarinitierade.

- två forskningssjuksköterskor, samtliga verksamma inom klinisk forskning i mer än två år, detta med ett span på 2-30 års erfarenhet. Samma indelning som gällande för prävarna dvs en fssk i varje kategori (läkemedels eller annan klinisk forskning).

Amendment

En utav prävarna beslutade i sista stund att inte medverka i en intervju, detta utan att ange egentlig orsak. Detta bidrog till i förlängningen att antalet intervjuade blev 7 och att urvalet blev lite skevt med fem prävare istället för sex. En ersättning för detta bortfall blev inte aktuell då vid kontakt med 6 andra (icke stratifierade prävare, strata läkemedel eller annan klinisk forskning) utmynnade i att ingen av dessa prävare hade/ville ha tid för en intervju inom rimlig tid (2-3 veckor).

Teman

De tema som intervjupersonen blev introducerad till inkluderade; *innan studie, under studie, efter studie, allmänna DM frågor* såsom inställning till DM och stödfunktion och huvudsakliga skillnader mellan sponsorinitierade studier och prävarinitierade studier.

5.2.1 Innan studie

5.2.1.1 Finns Data Management-processen beskriven i protokollet? I så fall vad står beskrivet?

Majoriteten anger att sponsor-initierade studier har DM-processen specifikt utformat i protokollet, detta bla med SOP:ar etc. Vid egna initierade studier dvs prävare- icke-sponsor initierade studier anger majoriteten (6/7) att den inte finns specifikt beskriven, ibland inte överhuvudtaget.

Intervjuperson 3:

” i icke sponsor-initierade studier är det upp till varje forskningsledare att ha ett så fullständigt protokoll som möjligt, även då inkluderat DM-processen”

Intervjuperson 2:

” jag har inte direkt med protokollutformningen att göra, men de protokoll som jag har sett innehåller ej information om hur datan ska hanteras; du vet när vi börjar en studie så vet dom inte ens vilket statistikprogram som dom ska använda, så jag lägger upp en hel del exceldokument kan jag säga”

5.2.2 Under studie

5.2.2.1 Sker specifik datainmatning av behörig person i studien?

Datainmatning sker i de flesta fall av fsk eller ibland av prövaren själv, detta dock i mindre studier. I vissa fall sker all datahantering externt av CRO, dvs ifyllda CRF skickas direkt till extern DM-avdelning som sköter inmatning, monitorering etc.

5.2.2.2 Används specifik kvalitetssäkrad databas i dina studier?

Merparten av de tillfrågade (6/7) anger att de i mindre studier alternativt egna initierade studier använder excel som databas. I större studier eller i sponsor-initierade studier vet majoriteten (6/7) inte vilken databas som används. Att tillhandahålla/bibehålla en kvalitetssäkrad databas i sina egna studier erkänner de flesta vara ett problem, detta inte bara rent tidsmässigt utan också finansiellt.

”databasen är nästan alltid extern, så vi har inte att göra med utformningen av databasen. Jag har själv inte startat så pass stora studier att jag har behövt utforma en egen databas....”

En intervjuperson beskriver problematiken som följer;

” i sponsor-initierade studier har du en totalbeskriven process med kvalitetssäkrad databasstruktur där man kan se vem som har gjort inmatning/ändringar...men i våra studier dvs prävarinitierade studier är det i dagsläget inte genomförbart ”

och fortsätter;

”eftersom att vi inte har en totalbeskriven process i ett flexibelt forskningslandskap så måste jag ha det öppet och då har jag det öppet till kostnaden att jag inte kan ha låst till någon som kan ändra i det, det blir för tungt”

5.2.2.3 Vilken typ utav källdata brukar du jobba med i de flesta av dina studier?

Journaler, labbdatautskrifter, CRF, röntgenbilder.

Majoriteten anger att (5/7) journaler för det mesta utgör källdata, detta i främst i elektronisk form (takecare etc), men också labbutskrifter och labbanalysvar. En utav intervjupersonerna angav att pga verksamhetens väldigt skiftande karaktär så blir svaret:

”vår källdata härstammar från alla nivåer inklusive beteendetestning inklusive psykologisk testning, blodkemi, genetik och imaging”

5.2.2.4 *Monitoreras dina studier löpande under studiens gång?*

Även här noterar de flesta en skillnad mellan sponsor och icke-sponsor initierade studier. Vid sponsor initierade studier anger samtliga (7/7) att det sker en kontinuerlig monitorering av att data i databas stämmer mot källdata och CRF, och att studien går enligt protokollet. I de egna studierna anger 2 av 7 att de har kontinuerlig monitorering av de egna studierna, och att detta utförs av GCP-utbildade fssk alternativt av KTA.

Intervjuperson 5:

” monitorering av sponsrade studier sker fortlöpande utav utomstående tredje part, medan, någon specifik monitorering av prävarinitierade studier per se sker inte, denna kvalitetssäkring överses av den specifika försöksledaren/forskningsledaren”

Intervjuperson 4:

”vi har ju ingen riktig databas under studiens gång, vi har ju liksom källdataverifiering, men eftersom vi inte har någon databas än så monitorerar hon(fssk) källdata.....”

Intervjuperson 1:

”det finns en monitorfunktion och den ingår ju redan i grundprotokollet. När det gäller då klinisk forskning som då INTE är läkemedelsforskning då är det ju ansvaret hos forskningsledaren att man har en separat process för att göra de. Och det kan man säga begränsar ganska snabbt storleken på de studier man håller på med, därför då har man inte, i de flesta fall har man då en design som är antingen tvärsnitt eller longitudinell och då har man alla rådata aktuella och då går man igenom, väldigt ofta väldigt många manuella moment”

5.2.2.5 *Finns logiska checkar för inmatning av orimliga värden?*

I de fall man inte använder excel som databas anger de flesta (6/7) att de större och sponsor-initierade studierna använder elektroniska databrytpunkter sk logiska checkar och detta främst vid användning av eCRF.

Problematiken belyses med följande;

”Du förutsätter två saker; förbestämda variabler och att du därmed kan bestämma normalitet, och hissa röda flaggor för vad som går utanför vad som är normalt. Det andra förutsätter att du har en förutbestämd modell för hur ditt databaslandskap ser ut. Så det är både inomparametriskt och mellanparametriskt som den typen av strategi fungerar”

och fortsätter:

” Det som karakteriserar klinisk forskning är att vi har lätt att samla in data på en enskild individ men vi samlar inte in på så många individer. Det betyder att vi har ett ganska ofördelaktigt statistiskt landskap framför oss där vi baserat på en teoretisk modell ska skilja på två stycken grupper där vi har mätt väldigt många parametrar vilket gör att vi kan slumpmässigt kan få skillnader i det här materialet. Det kallas för masssignifikansproblemet, *och det vill vi undvika*”

5.2.3 Efter studie

5.2.3.1 Resultatanalysen, hur sker den?

I de flesta fall görs själva resultatanalysen av provaren själv i de egna studierna (6/7), och detta i merparten av fallen med hjälp av statistiker (6/7).

I samtliga sponsor-initierade studier utförs resultatanalysen främst av sponsor (data review committees, study team, statistiker), detta i samråd med provare.

5.2.3.2 Hur kvalitetssäkras dokumentering av metoddelen vid tex publikation, dvs hur uppfyller man inferenskravet, generaliserbarheten och reproducerbarheten.

Metoddelen dokumenteras ej av proverna, ej heller av fssk. Gällande metoder hänvisar man till tidigare genomförda studiers genomförande, dock med nedtecknande av avvikelser med sk note to file.

Person 1:

” metoder dokumenteras ej på särskilt sätt utan vår kvalitetsgaranti gällande inferenskravet och generaliserbarheten utgår från att allt vi gör kan spåras bakåt till våra sk. Inkrecords”

och fortsätter:

” det enda vi inte har inkrecord på är ju...det är ju antingen maskingenerade data och då är det ju så eftersom lagrar undan i patientdatabasen och så kör vi hela forskningsprocessen, vi kan alltid gå tillbaka och plocka rådata som inte är manipulerbara utan någon kör om alltsammans igen....så det faktum att vi kan göra om hela processen, det är det vi använder som teknalitetsgaranti; det är dålig kvalitetsgaranti, men det är det enda vi har”

5.2.3.4 Sker databas lock, dvs låses databasen då datan är rättad och så att ingen har tillträde att ändra i databasen?

Även här skillnad mellan sponsor och icke sponsor-initierade studier. I sponsor-initierade studier låses alltid databasen i kontrast till prävarinitierade där man har en mer öppen strategi:

Person 1:

" i sponsor-initierade studier kör man igenom hela databasen, kollar att alla siffror är rena och sedan låser man databasen och då är det den som får stå för resultaten, men i prävar-initierade studier dvs våra egna studier kan vi inte jobba så; det är också tråkigt och låser upp väldigt mycket resurser, en extremt tung process jämfört med den öppna processen vi gör i våra mindre studier"

Person 2:

" databasen är ju låst men däremot gör man extra analyser. Vi själva har väl inte varit så jätteformella med att låsa databasen"

Person 3:

"vi kan inte låsa databasen men vi har ett moraliskt ansvar..det står ett datum..denna databas är stängd..det är ju tillåtet att lägga till viss information. Man får ju lita på personerna i studien"

5.2.4 Vilken del av före-under-efter tycker du är mest tidskrävande gällande DM-processen?

Alla intervjuobjekt är överens om att förarbetet är det mest tidkrävande, detta både allmänt förberedelsearbete och själva designen av DM-processen. Detta är främst gällande i de egna studierna där man står som prövare och sponsor. I dessa fall genereras mycket tidsödande pappersarbete tex i ansökningsprocessen till såväl läkemedelsverket (EUDRACT) såsom etikprövningsnämnd.

Intervjuperson 7:

"förarbetet kan ta väldigt lång tid, men ju hafsigare desto sämre resultat..jag brukar ta mycket tid på mig att planera (ibland 2-2,5 år av intensivt planeringsarbete). Det tar ju mycket längre tid idag"

Intervjuperson 3:

" det finns inte ett svar på den frågan, när det gäller de stora prövningarna är det definitivt under studien, de som vi gör själva är snarare före och (kan vara)efter. Främst före, kontraktsforskning under. Vi gör ofta studier som följer på studier som följer på studier osv. då finns redan en hypotesgenererad och då kan man återanvända design i studie som"

följer på studie. Konsten är att hitta den originella iden från början, då blir det ett tungt arbete, mycket jobb och tankejobb ”

5.2.5 Stödfunktion

5.2.5.1 Tror du/Ni att en stödfunktion skulle underlätta Ert DM-arbete? Om ja, hur skulle det stödet se ut?

Majoriteten tyckte att en stödfunktion absolut skulle kunna underlätta DM arbetet (6/7), men ingen hade någon tydlig bild över hur denna skulle kunna se ut, snarare hur den **inte** får se ut:

Person 1:

” Stödfunktioner har ju den nackdelen att dom ofta börjar utveckla sin egen kultur och bli jävligt störande därför att dom börjar lägga strukturella krav på verksamheten som går emot verksamhetens mål. Det måste vara extremt integrerat i vår verksamhet”

Stödfunktionen skulle främst behövas i uppstart men också under studie och skulle kunna inkludera såväl utformning av databas, CRF-design och ansökningar(EUDRACT, etikprövningnämnd) **innan studie**, databearbetning(inmatning och datahantering)och monitorering, **under studie** (6/7).

Person 7:

” det tror jag att det skulle göra om vi var en liten grupp med liten erfarenhet, vi har ju bedrivit denna typen av verksamhet under många år..Det finns stödfunktioner på sjukhuset, men dessa blir kostsamma och byråkratiska..men du måste för eller senare bygga upp din egen kompetens..jag blir ju annars helt i händerna på den som jag frågar..jag tycker nog att tillräckligt stora forskargrupper ska ha kompetensen inom de egna leden ”

Person 3:

” Nej, det vet jag inte, hur skulle den se ut.....

Det är möjligt att nån stödfunktion om någon kan man ju behöva. Det kan...hända. Men inte som jag känner nu ”

Person 1:

” Den får inte dra resurser.... Och för att den inte ska dra resurser då måste man titta efter och titta på det som är tvunget, och det som är tvunget är att vi vet att data är data. Och att veta att data är data är att ha rådata kollade ”

5.2.6 Allmänt

5.2.6.1 Hur är din inställning/vilken erfarenhet har du/Ni av/till DM-processen i allmänhet?

Merparten av respondenterna (5/7) är överens om att DM arbetet anses vara ett nödvändigt ont som skulle behöva struktureras upp för att underlätta och kvalitetssäkra forskningsarbetet. 2 av 7 intervjuade tycker att DM biten är en del i hela forskningsprocessen och tycker att alla som sysslar med forskning ska ha den nödvändiga kunskapen och intresset även för detta. Alla (7/7) tycker det är viktigt att producera tillförlitlig data och forskning med kvalité. Alla (7/7) är överens om att problematiken främst gäller de egna studierna (prövarinitierade), då de sponsrade studierna anses ha mycket större finansiella medel för att genomföra studier och att detta i förlängningen gör det möjligt för dem att följa de regelverk som gäller (GCP, ICH-GCP).

Person 1:

"Det är ett nödvändigt ont som kostar mycket pengar, som handhas av människor som inte förstår forskningen och som ställer krav på mig att jag ska strukturera mig; allt sagt DET SUGER. Det tror jag är den allmänna inställningen. Du kan väl säga det att jag tillhör ju då dom som förstår varför man tycker så, samtidigt som jag den hårda vägen har fått lära mig att eftersom vi har varit dataintensiva från början och ganska länge och förstår nödvändigheten att göra någonting bra utav det....."

Person 7;

" det är tidskrävande och min uppfattning är att DM-processen har gjorts onödigt tillkrånglat. Det möjligen kanske fungerar inom industrin.. "

och fortsätter:

" Det där med att man ska testa "om det bär" är mycket svårare idag. Även om du använder ett läkemedel som finns ute på marknaden, likförbannat måste du göra en formell ansökan. Där tycker jag att det är dags att diskutera, vad är endamålsenligt, vad behövs för att skydda individen, både forskaren och den man forskar på och vad har blivit ett byråkratiskt regelverk, därför att folk som finner en business i tex CRF-business. Det är parkinsons lag. "vi har hamnat i en situation idag som är kontraproduktiv, det är så dyrt att starta så det är svårt för enskilda forskare att göra detta "

och fortsätter:

"forskningsprocessen är dynamisk som börjar med iden och slutar med artikeln. Det har blivit en administrativ överbyggnad, en pärmifikation som har gått till överdrift och som har gjort det dyrt och jag tror det finns särintressen som formulerar detta"

och avslutar med:

"Allmänna inställningen; man är bekymrad bland de erfarna forskarna om de regelverk som finns. Politiker och administratörer har fått för stort inflytande över denna processen"

5.2.6.2 Hur skulle du vilja att DM-processen såg ut?

Intervjuperson 7:

"det ska vara en mycket större dynamik mellan industri och akademi, en öppen relation där forskare från akademin jobbar på kontrakt per projekt i industrin för att sedan komma tillbaka till akademin"

Intervjuperson 1:

" Att ha rådata uppställning, databasstöd för det och därmed också en arkivering utav rådata på ett integritetssäkert sätt det är en A och O för vår konkurrenskraft. Det är dyrt att göra distribuerat och det är dataosäkert att göra distribuerat, enda sättet att göra detta på ett vettigt sätt är att göra ett KI övergripande gemensamt instrument för det som tillåter webinloggning. Så därmed så blir det ju en databastårtbit som var och en har tillgång på och som man så att säga kan bygga sin egen smörgåstårta på så det blir en 4-dimensionell databas på så sätt. Det blir ju dimensionen var i organisationen, det blir dimensionen vilken typ utav data, det blir dimensionen case och det blir dimensionen enstaka data, då det blir en ganska stor databas som växer, men samtidigt kan man säga det att vi kommer inte undan: det är där vi måste va". (jag säger; för att vara konkurrenskraftiga)" Ja visst "

och fortsätter:

" min erfarenhet när jag talar asså den här gränsdragningen mellan forskaren och data management-typen det är att man inom data management tror att problemet ligger i refinement steps och i statistisk upparbetning och i redovisning och sådana saker, det är inte där problemet e, utan det är det mycket mer procaliska(grundläggande) bassteget som e det stora problemet; säkra rådata; det är där den stora kvalitetsbristen är idag. Tyvärr, för det är så tråkigt att jobba med det, det är flashigare att jobba med datamining och hitta saker som ingen annan har hittat, alla vill ju gå med skattkartan, men det är ju faktiskt så att skattkartan är värdelös om den inte representerar verkligheten"

Intervjuperson 6:

” Det är klart att om jag fick hjälp med att starta upp en studie så skulle det bli riktigt bra. Det optimala är att jag har en ide och sedan....mitt problem är att jag inte har så mycket tid, det tar väldigt lång tid, EUDRACT tex. Hjälp med att göra rutinsaker, stor hjälp av KTA, med bra feed-back ”

5.2.6.3 Om du genomför både sponsor och icke-sponsor initierade studier, vad skulle du/Ni säga är den stora skillnaden gällande DM-arbetet?

Intervjuperson 2:

” Det är ju att sponsrade eller läkemedelsindustrin har ju mycket mer pengar och kan lägga ner mycket mer pengar på att kontrollera. (Jag säger; att kvalitetssäkra alla steg?). Ja, det har dom helt andra möjligheter till. Det har vi inte för då skulle vi inte producera någon forskning och många är ju oroliga idag, verkligen. Man vågar inte starta upp projekt bara för att det ska vara så mycket kontroller och som sagt läkemedelsindustrin där är det ju lite för mycket det tycker jag. Men dom måste ju, annars blir det väl att man inte tror på någonting, men det gör man ju inte ändå.. ”

Intervjuperson 3;

” det är ju främst resurser. Det riktigt stora sponsorstudierna känns det som att det finns obegränsade resurser. När man jobbar i en mindre verksamhet måste man begränsa sig för att det ska fungera ”

Intervjuperson 5:

” det är egentligen ingen, skillnaden ligger runtomkring, läkemedelsbolagen har ju betydligt bättre ekonomi, vilken avspeglas i hur CRF ser ut, hur ofta det monitoreras, och olika stödfunktioner ”

Intervjuperson 7:

” vår uppgift är ju att: hitta på nya saker, se fel i existerande system och försöka studera hur vi skulle kunna förbättra hanteringen av våra patienter, organisatoriskt, terapeutiskt eller vad du vill va, deras uppgift är ju att ta existerande idéer, mekaniska eller farmakologiska, och omsätta dom i bättre läkemedel.... båda världarna behövs”

Intervjuperson 1:

” Ja, det finns en avsevärd skillnad. Det största skillnaden är att varje avvikelse från det förutbestämda protokollet är ett avbrott mot det hela ”

och fortsätter:

” och då kan man säga att vad som särskiljer klinisk verksamhet från forskning, klinik: rutin, bestämda processer, låg flexibilitet, hög genomströmning.... forskning; hög flexibilitet, låg genomströmning, högt tekniskt kunnande hos dem som jobbar med det, OFTA ytligt sett ineffektivt genomförda processer därför att som jag sa det förekommer ofta att samma människor löser samma problem eller olika människor löser samma problem år efter år pga bristande standardisering inom vissa grundläggande rutiner. Och den bristen på industrialiseringen på forskningsverksamheten är en konkurrensnackdel. Och till exempel kan Karolinska Institutet oförmåga att införa elektronisk labbok, oförmåga att införa enhetliga dataformat som är microsoft-oberoende när det gäller dokument och databaser och enskilda dokument och databaser och när det gäller sekretessbelagda lagringsenheter för genomgångna studier enligt arkivlagen för dem tre sakerna som är inte uppfyllda är idag en avgörande konkurrensfaktor för Karolinska Institutet. Tyvärr..

6. Diskussion

6.1 Motivering utav metodval

Studien involverade både enkätundersökning och djupintervjuer. Enligt trianguleringsmetoden användes den senare metoden för att konfirmera den förras resultat. De kvantitativa resultaten användes för att kunna kartlägga omfattning och fördelning, och de kvalitativa för att på ett mer djupgående sätt kunna erhålla kunskap om egenskaper och erfarenhet inom de tema som fastslagits inom ramarna för studiens primärhypotes. Syftet med dessa metoder var att öka studiens validitet och tillförlitlighet.

6.1.1 Metoder allmänt

Enkätundersökning är ett bra sätt att nå ett stort antal respondenter på ett effektivt sätt. En av nackdelarna är att forskaren i utformningen utav frågorna, särskilt de frågor med förvalda alternativ, styr eller stänger in respondenten till att svara på ett visst sätt. Forskaren kan alltså på förhand, utifrån den hypotes som är ställd och de svar som ”man vill ha”, påverka resultatens objektivitet genom att formulera/ställa en viss typ av frågor som anses viktiga för studien. Att dessutom använda sig av förvalda alternativ kan påverka respondenten att antingen inte svara på frågan eller ange ett svar som inte helt fullt stämmer överens med de faktiska förhållandena. Genom att använda mer öppna frågor, där respondenten ges större

utrymme att beskriva eller svara med egna formuleringar, kan detta dock undvikas. Öppna frågor genererar dock mer data och är betydligt mer tidsödande att analysera för forskaren.

Intervjuer genomförs för att få mer detaljerad och djupgående data. Fördelarna med intervjuer är en hög svarsfrekvens och möjlighet till en mycket större insikt och förståelse inom intresseområdet. Nackdelarna inkluderar bla den eventuella påverkan som intervjuaren kan utöva på den intervjuade och den mängden data som genereras och som ska analyseras¹³.

6.2 Metoder i studie

Intervjuerna genomfördes med ett mindre antal personer alla verksamma inom kliniska provningar. Syftet med dessa var att få en djupare insikt i/uppfattning om dessa personers erfarenheter och upplevelser. Att uppnå ett representativt urval (i förhållande till populationen i sin helhet) var i detta sammanhang ej genomförbart, men informationen som genererades var för studien såväl värdefull såsom användbar och upplysande.

För att minska forskarens påverkan på vilka som skulle ingå i urvalet till djupintervjuer, användes randomiserad stratifiering, vilket dels ökade intervjuresultatets representativitet och minskade forskarens påverkan.

6.2.1 Svartsfrekvens i studie

Den relativt låga svarsfrekvens som erhöles i enkätundersökningen kan med stor sannolikhet tillskrivas en rad faktorer. Den största faktorn kan vara att målgruppen i stort är ett segment som kännetecknas av tidbrist: något större utrymme för enkätundersökningar existerar med största sannolikhet inte, än mindre för intervjuer. Urvalsramen kan inte tillskrivas varandes optimal då något fullständigt register över praktiserande provare på KS Solna/Huddinge ej fanns tillgänglig. Något slumpmässigt urval från hela populationen kunde således ej tillämpas: urvalet utgjordes av prävarlistor från Centrala etikprövningsnämnden, detta med kriterier beviljade studier mellan åren 2007-2008. Därigenom byggde urvalet på *icke-sannolikhetsmetoden*, dvs inte slumpmässighet, där de kontaktade blev utvalda på grundval av att de med största sannolikhet innehade den för studien värdefulla och relevanta informationen¹⁸. Beslutet att låta prävarna utgöra den största undersökningsgruppen grundades dels på en övertygelse om att dessa hade en mer övergripande och allmänt större kunskap inom området och dels den låga svarsfrekvens som prävar visat sig ha i tidigare studier. Studien kan alltså ej tillskrivas möta inferenskravet och kravet för generaliserbarhet i en större population. Detta urval möjliggjorde dock att relevant information kunde erhållas.

Urvalet av forskningssjuksköterskor och doktorander var dock helt slumpmässigt.

6.2.2 Rational bakom exklusion av doktorandgruppen

Utformningen av frågeformuläret och de specifika frågorna visade sig i efterhand lämna övrigt att önska då en av urvalsgrupperna, doktoranderna, överlag inte kände sig tillräckligt insatta för att svara på de frågor som ställdes. Många doktorander fann helt enkelt terminologin främmande och en del uppfattade frågorna som icke relevanta för den forskning de genomförde/var involverade i. Detta resulterade i att svarsfrekvensen för doktorandgruppen blev så pass låg (9%) att beslut togs att exkludera dem ur studien. Att uppnå någon representativitet i denna grups resultat ansågs ej möjligt. *Ett separat frågeformulär specifikt riktat till doktoranderna* hade inte bara ökat möjligheterna för rekvirering av värdefull information, utan också utsikterna för en hög svarsfrekvens. Huvudanledningen till att doktoranderna blev inkluderade i studien var att de rent populationsmässigt tillhör en stor grupp på Karolinska: de flesta som forskar på Karolinska är doktorander. Att inte väga in doktorandernas erfarenheter och inställning till DM i denna studie ansågs exkludera alltför mycket relevant information om helhetsbilden av DM arbetet inom forskningen på Karolinska Universitetssjukhuset.

6.3 Skillnad mellan prövare och forskningssjuksköterskor

Den största skillnaden mellan fssk och prövare visade sig i inledning/uppstart och förfaranden efter studie. Standard DM-Moment eller objekt som behandlades i enkät och intervjuer, speciellt frågor rörande uppstart av studie och moment efter studie, var till stora delar helt främmande för den större delen av forskningssjuksköterskor. Det konkluderades att detta berodde på att forskningssjuksköterskorna helt enkelt ej medverkade i dessa moment i samma utsträckning som prövare. Slutsats som kan dras är att fssk antingen ej medverkar i uppstartsmomenten alternativt att dessa moment ej ingår vid uppstart av studie.

6.4 Allmän databasanvändning

Då enkätundersökningen påvisade en allmän användning av excel som databas, kan DM arbetet i stora delar ej tillskrivas vara kvalitetssäkrat då excel som dokument per definition *ej kan* kvalitetssäkras, detta bla för sk audittrail och SDV (source data verification). Enligt GCP är huvudprincipen för all datahantering att varje led i datahanteringen ska kunna "spåras bakåt". Datasystemen ska vara så utformade att varje ändring av data *ej* tar bort originaldatan och att all datainmatning/ändring ska kunna spåras till kvalificerad personal i studien. Vidare ska SOP:ar användas vid användning av datasystem för att säkerställa uniformitet och tillräcklig backup alltid finnas tillgänglig för inmatad data¹⁷. Att så pass stor del av både fssk och prövarna ej använder specifik databas (prövare 19,4%, fssk 20,6%), visar på en allmänt oroande trend. Det faktum att så pass stor del av forskningssjuksköterskorna

ej vet vilken databas som används (23,5%) kan bero på en stor del av dessa är involverade i sponsor-initierade studier där databasen helt sköts externt.

6.5 Var anser man att den största problematiken finns?

Från enkätsvaren kunde slutsats dras att det mest tidsödande och problematiska arbetet med en studie ligger i förarbete och upplägg av studiedesign. Denna fråga är dock allmänt ställd och gäller inte bara DM-arbetet utan forskningsarbetet överlag. Från intervjuerna kunde dock mer substansiell information erhållas. Både forskningsjuksköterskorna och prövarna såg här en stor skillnad mellan sponsor och prövarinitierade studier. I de *sponsor-initierade* studierna låg den största problematiken inom ramarna för genomförandet av en studie emedan i de *egna studierna* var förarbetet det absolut mest tidsödande och problematiska. Som exempel nämndes bla ansökningar (EUDRACT, etikprövningsnämnd etc), kvalitetssäkringsarbetet av databas och utformning av studieprotokoll.

6.6 Stödfunktion?

Prövarna var överlag mer positivt inställda till en stödfunktion inom DM än fssk. Från enkätundersökningen kunde en påtaglig skillnad ses; prövare 59,7% mot fssk 32,4%. Vid intervjuerna gavs lite mer information om varför man var positivt eller negativt inställd till en stödfunktion. Prövarna, som var övervägande mest positiva, hade en ganska så klar syn på hur stödfunktionen skulle se ut, eller i de flesta fall hur den *inte* fick se ut. De intervjuade fssk var samtliga negativt inställda till *frågan* om en stödfunktion då detta ansågs påvisa att det DM arbetet som bedrevs på respektives avdelningar/kliniker ej uppfyllde kraven för en kvalitetssäkrad DM-process.

En prövare summerade inställningen så här:

” Stödfunktioner har ju den nackdelen att dom ofta börjar utveckla sin egen kultur och bli jävligt störande därför att dom börjar lägga strukturella krav på verksamheten som går emot verksamhetens mål. Det måste vara extremt integrerat i vår verksamhet”

En forskningssjuksköterska sa så här:

” Nej, det vet jag inte, hur skulle den se ut.....

Det är möjligt att nån stödfunktion om någon kan man ju behöva. Det kan...hända. Men inte som jag känner nu ”

6.7 Hur ska DM-processen inom akademien se ut i framtiden, kommer vi att kunna följa de regelverk för klinisk forskning som är gällande inom EU's ramar och därmed också vara konkurrenskraftiga gentemot omvärlden?

Studien visar på två avgörande problemfaktorer i drivandet av kliniska studier: kvalitetssäkring/enhetlighet och tid/pengar. För att dessa parametrar inte ska utgöra de stoppklossar/hinder de till dags dato är inom forskningen, måste ett övergripande enhetligt system för klinisk forskning införas. En synpunkt som ofta framfördes i intervjuerna var just avsaknaden av en harmoniserad arbetsprocess, "olika människor löste samma problem, år efter år". Gällande DM-processen framfördes på samma sätt åsikter/önsknings om ett enhetligt instrument. På KI-nivå skulle detta kunna innebära att alla som är involverade med akademiska kliniska prövningar har tillgång till ett och samma KI-övergripande instrument som tillåter webbinloggning. På så sätt skulle alla kliniska forskare på KI jobba kvalitetssäkrat och enhetligt enligt en standardiserad process. Det skulle i förlängningen innebära en effektivisering av de nu gängse processerna och en reducering av klinikens kostnader för att upprätthålla en kvalitetssäkrad forskningsprocess..

En intervjuperson uttrycker situationen så här:

"jag tror inte vi har råd att inte ha råd i fortsättningen , det är en strategisk/ett strategiskt misstag varje dag som går utan att detta görs kan man säga".

6.7.1 Framtida forskning

Trots de resultat som har presenterats i denna studie ej är generaliserbar över populationen, har det trots allt framkommit värdefull information och fakta som i sig kan ingå i en längre process för att utveckla DM-arbetet. Frågeställningar som uppkommit och som skulle kunna följas upp inkluderar:

- Bekräftelse av resultat genom ett betydligt större urval, sverige, Norden?
- Specifikt utformat frågeformulär till doktorander
- Genomförandet av en sk Case study, där man skulle kunna gräva djupare inom vissa teman.
- Studera DM-processen ur ett internationellt perspektiv, hur ser DM-processen ut i Europa i övrigt, världen?
- Ett aktivt deltagande i EU-projekt

7. Konklusion

Att utifrån denna studie dra allmänna konklusioner är ej möjligt då urvalet ej är representativt för hela populationen dvs all personal som är involverad inom akademiska kliniska prövningar. Dock har värdefull information erhållits som mycket väl kan utgöra en grogrund för vidare studier. De viktigaste konklusionspunkterna från denna studie inkluderar:

- De existerande betydande skillnaderna i DM-arbetet mellan industri och akademi
- De existerande betydande skillnaderna i synen på DM-arbetet mellan industri och akademi
- De betydande skillnader som idag existerar mellan kliniker inom DM-processen
- Vikten av att införa en enhetligt kvalitetssäkrad DM-process för att upprätthålla konkurrenskraften inom akademien
- Införandet av en stödfunktion, men isåfall extremt integrerad i klinikens verksamhet

8. Referenser

1. Läke medelsverket: www.lakemedelsverket.se
2. Kirsebom, L (2002) Läke medelsindustrin möter ständiga krav på förbättring, Läke medelsvärlden, <http://www.lakemedelsvarlden.se/zino.aspx?articleID=740>
3. [Gan To Kagaku Ryoho](#). Quality control in clinical trials, PubMed, 1996, Jan ;23(2): 172-82
4. Lafolie, P. Slutreplik: Läke medelsföretag måste få göra vinst Läkartidningen 2006 nr 24 sid 1979
5. Hacksell, U. Johnsson, G. Från idé till färdigt läke medel: En process på 10-15 år Läkartidningen 1997 nr 28 sid 2561-6
6. Kolman, J. (1998) Good Clinical Practice-Standard Operating Procedures for Clinical Researchers. John Wiley and sons
7. European Medicines Agency. (2002). Note for guidance on Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95)
8. ICH Harmonised Tripartite Guideline. (1996), www.ich.org
9. <http://www.forskningsstod.sll.se/>
10. <http://www.vr.se/>
11. Örn, P. (2003) Klinisk forskning ett försummat landstingsansvar. »Orealistiskt ha staten som huvudman« Läkartidningen 2003 nr 42 sid 3292
12. Lafolie, P. (2004) Kraven skärps på klinisk forskning. Läkartidningen Nr 10, Volym 101
13. Earl-Slater , A. (2002) The handbook of clinical trials and other research. Abingdon:Radcliffe medical press
14. Lemne, C. (2004). Handbok för kliniska prövare. Studentlitteratur, Lund 2004: 10-18
15. Denscombe, M. (2000). Forskningshandboken – för småskaliga forskningsprojekt inom samhällsvetenskaperna. Studentlitteratur, Lund
16. Brinkmann, K. (2009) Interviews-Learning the Craft of Qualitative Research Interviewing. SAGE publications Inc.
17. European Medicines Agency. (2002)5.5 Trial Management, Data Handling, and Record Keeping

Studie om data management (DM) processen inom akademiska kliniska studier

Förfrågan om medverkan i studie

Karolinska Trial Alliance genomför en studie för att kartlägga/klarlägga DM-processen inom akademiska kliniska studier, och frågar Dig härmed om Du vill delta. Studien riktar sig till forskare, prövare och forskningssjuksköterskor som jobbar med kliniska studier och syftar till att få en inblick i hur DM-processen utförs och var den befinner sig idag.

Karolinska är det universitetssjukhus i Sverige som årligen publicerar flest medicinska artiklar, även sett till artiklar med störst genomslagskraft. Med det framtida målet att vara ett av de ledande universitetssjukhusen i Europa, har Karolinska utarbetat en långsiktig verksamhetsplan med medarbetarnas egna erfarenheter och kunskaper som utgångspunkt. Mot denna bakgrund syftar denna studie till att i förlängningen utgöra en plattform för framtida utveckling inom DM området; främst för att underlätta och kvalitetssäkra forskningspersonalens arbete, men också för att möjliggöra en framtida stödfunktion inom KTA's ramar.

Genom Er medverkan i denna studie bidrar Ni till att förse oss med nödvändig information i vårt arbete med att säkerställa en konstant utveckling och hög standard inom Data Management området.

Om Du väljer att delta i studien skulle vi uppskatta om Du fyller i den med e-post separat bifogade enkäten. Vi skulle uppskatta om svar kunde vara oss tillhanda senast måndagen den 23 februari 2009.

Vi kommer även att följa upp enkäten med ett fåtal intervjuer för att få djupare inblick i DM-processen. Intervjuerna kommer vara ungefär en halvtimme till en timme långa. Om Du kan tänka dig att medverka i en intervju ber vi Dig att ange detta i början av enkäten.

Alla uppgifter som Du lämnar till oss kommer att behandlas anonymt. Redovisning av studien kommer att ske i form av statistik och enskilda svar kommer inte att kunna spåras.

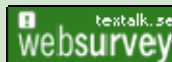
Har Du några frågor angående studien eller enkäten är Du välkommen att kontakta Anders Brandt på e-post: anders.brandt.900@student.ki.se

Tack för din medverkan

Anders Brandt
Karolinska Institutet
Karolinska Trial Alliance

Peter Westerling, Dr Med Sci
Utbildningsledare

Studie om Data Management processen inom akademiska kliniska studier(prövare)
Enkät svar.



= Frågan är obligatorisk

Namn och titel

Inom vilket huvudterapiområde jobbar du?

Vilken är din funktion i merparten av de forskningsstudier du medverkat?

Skulle du kunna tänka dig att medverka i en uppföljande intervju?
Om ja, vänligen uppge e-mailadress

Har du eller någon i ditt forskningsteam utbildning i GCP (Good Clinical Practice)?

Vilken typ av klinisk forskning utför du/Ni oftast?

Vilken del av en studie finner du mest tidskrävande?

Data Management

Är följande DM objekt eller förfarande obligatoriska i de studier du medverkat?

CRF (Case Report Form)


eCRF

Databas

Datamätning

Monitorering


Studieprotokoll

 Data Management
Ingår följande datahanteringsmoment i merparten av de studier du medverkat?

1:a/2:a handsinmatning

Logiska checkar för tex orimliga värden

Query hantering/Data Cleaning


 Data Management
Hur uppfattar du följande moment under inledningsfasen av en studie?

Utformning CRF

Val av databas

Utformning studieprotokoll


Ansökan myndighet

 Data Management
Hur uppfattar du följande moment under studiens gång?

Datainmatning

Biverkningsrapportering


Kvalitetssäkringen dvs monitoreringen

 Data Management
Hur uppfattar du följande moment efter avslutad studie?


Resultatsammanställning


Arkivering

Publikation

 Data Management

Vilken typ av databas brukar du/ni använda i dina/era studier?

 Om "Annat" angivet i föregående fråga
Vilken databas använder du/Ni?

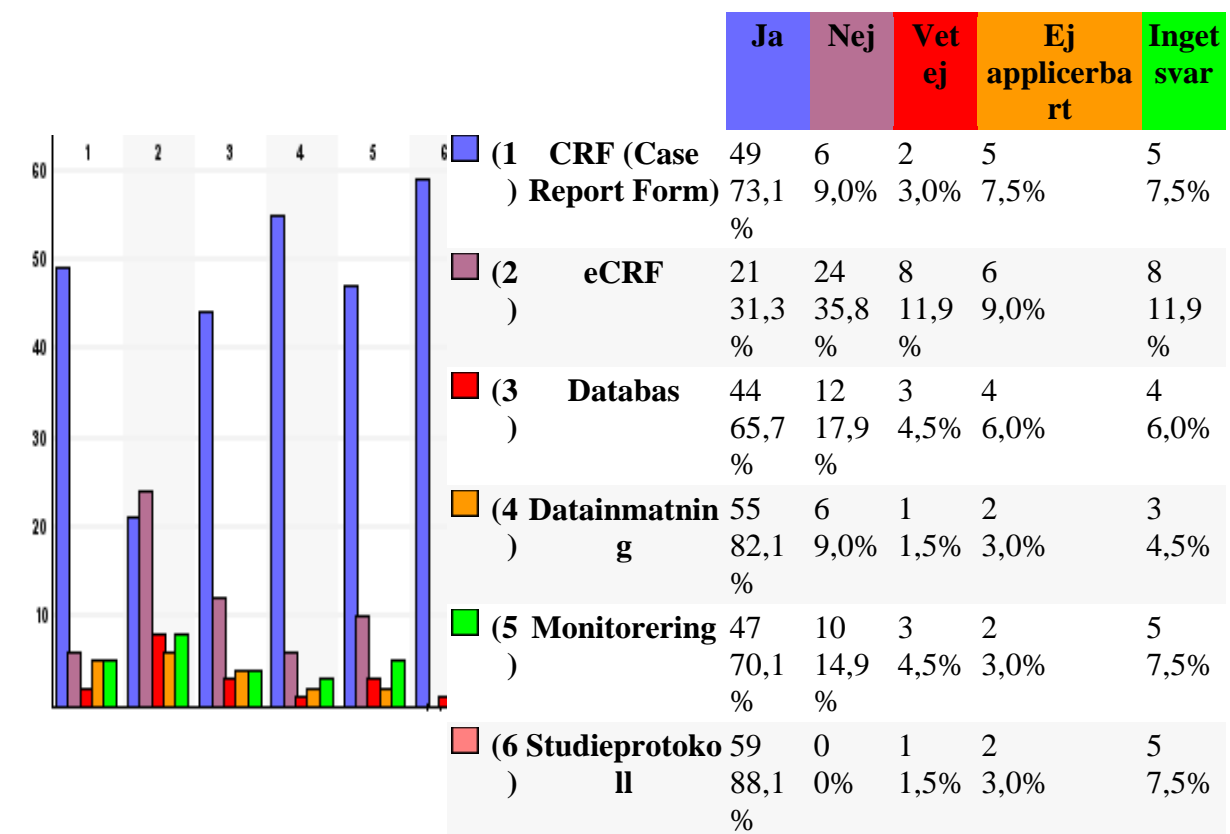
 Allmänt

Tycker du att en stödfunktion inom Data Management skulle kunna vara till hjälp för din verksamhet i framtiden?

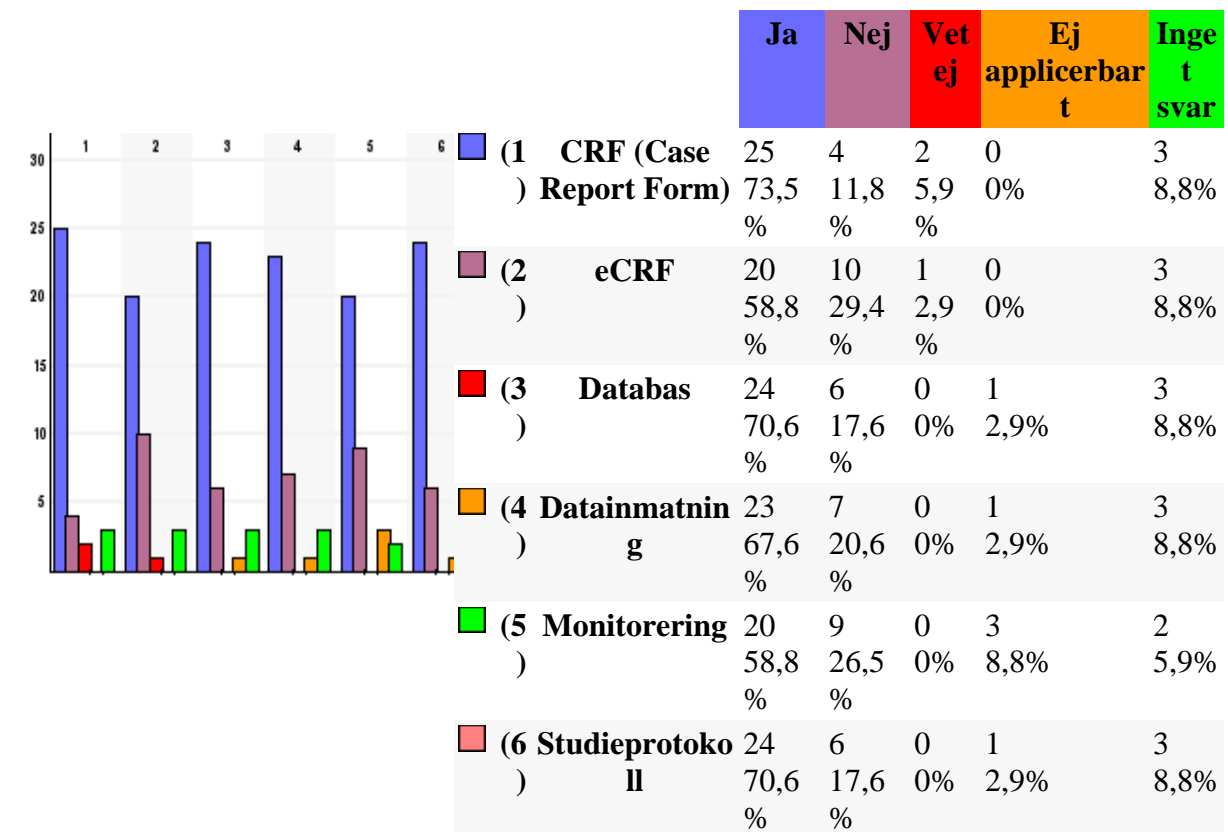
Resultat, tabeller

5.1.4 Data Management objekt eller förfaranden.

Tabell 5 DM objekt prövare

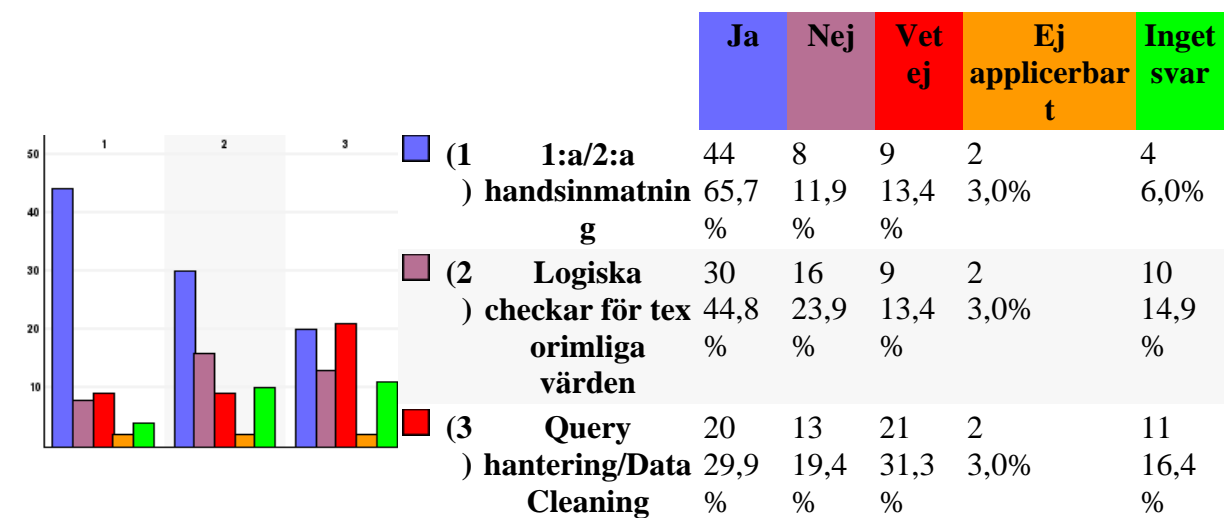


Tabell 6, DM objekt fssk

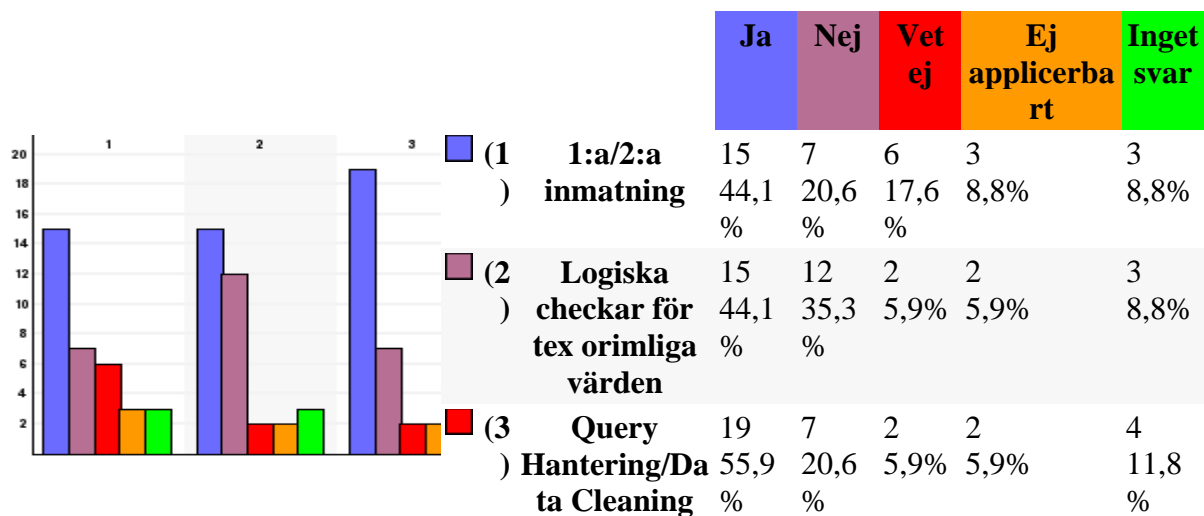


5.1.5 Förekomsten av specifika DM förfaranden

Tabell 7, DM-förfaranden prövare



Tabell 8, DM-förfaranden fssk

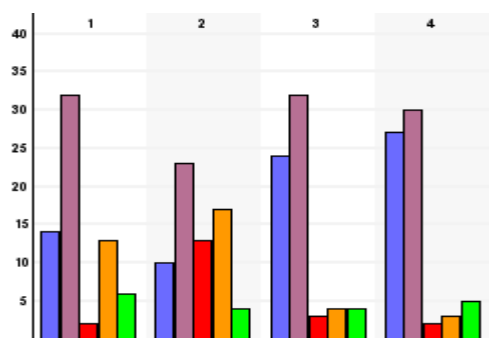


5.1.6 Uppfattning och erfarenheter av specifika DM-moment

5.1.6.1 Uppfattning om DM-moment *innan* uppstart av studie

Tabell 9, uppfattning DM-moment innan studie, prövare

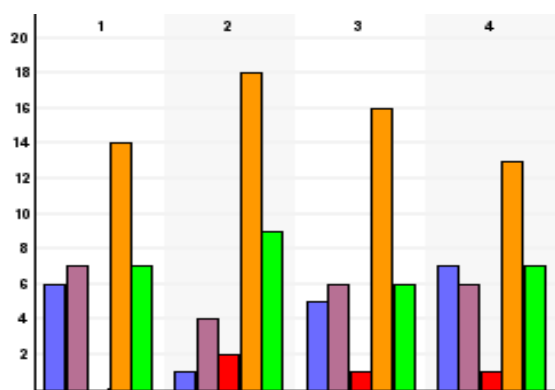
	Svårt/tidskrävande	Medel	Lätt/ej tidskrävande	Ej applicerbart	Inget svar
(1) Utformning CRF	14 20,9%	32 47,8%	2 3,0%	13 19,4%	6 9,0%
(2) Val av databas	10 14,9%	23 34,3%	13 19,4%	17 25,4%	4 6,0%
(3) Utformning studieprotokoll	24 35,8%	32 47,8%	3 4,5%	4 6,0%	4 6,0%
(4) Ansökan myndighet	27 40,3%	30 44,8%	2 3,0%	3 4,5%	5 7,5%



Tabell 10, uppfattning av DM-moment innan studie, fssk

		Svårt/tidskrävande	Medel	Lätt/ej tidskrävande	Ej applicerbart	Inget svar
■ (1) Utformning CRF		6	7	0	14	7
		17,6%	20,6%	0%	41,2%	20,6%
■ (2) Val av databas		1	4	2	18	9
		2,9%	11,8%	5,9%	52,9%	26,5%
■ (3) Utformning studieprotokoll		5	6	1	16	6
		14,7%	17,6%	2,9%	47,1%	17,6%
■ (4) Ansökan myndighet		7	6	1	13	7
		20,6%	17,6%	2,9%	38,2%	20,6%

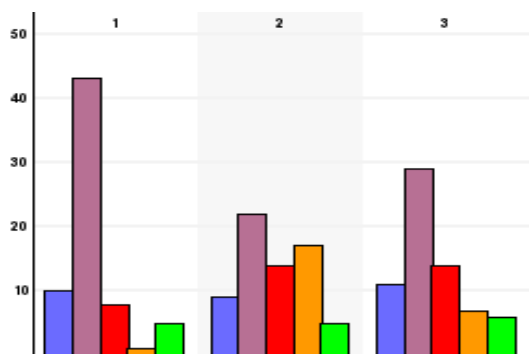
Tabell 10, fssk



5.1.6.2 Uppfattning om DM-moment under studiens gång.

Tabell 11, DM-moment under studie, prövare

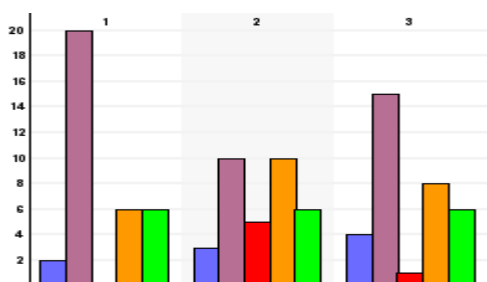
		Svårt/tidskrävande	Medel	Lätt/ej tidskrävande	Ej applicerbart	Inget svar
■ (1) Datainmatning		10	43	8	1	5
		14,9%	64,2%	11,9%	1,5%	7,5%
■ (2) Biverkningsrapportering		9	22	14	17	5
		13,4%	32,8%	20,9%	25,4%	7,5%
■ (3) Kvalitetssäkringen dvs monitoreringen		11	29	14	7	6
		16,4%	43,3%	20,9%	10,4%	9,0%



Tabell 12, DM-moment under studie, fssk

		Svårt/tidskrävande	Medel	Lätt/ej tidskrävande	Ej applicerbart	Inget svar
■ (1)	Datainmatning	2 5,9%	20 58,8%	0 0%	6 17,6%	6 17,6%
■ (2)	Biverkningsrapportering	3 8,8%	10 29,4%	5 14,7%	10 29,4%	6 17,6%
■ (3)	Kvalitetssäkringen dvs monitoreringen	4 11,8%	15 44,1%	1 2,9%	8 23,5%	6 17,6%

Tabell 12, fssk

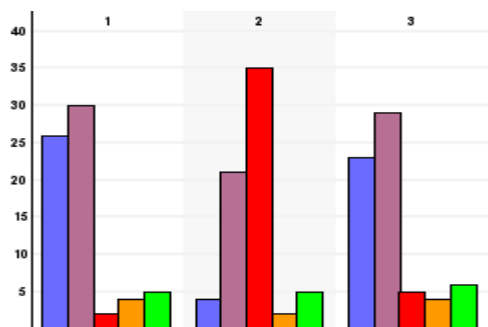


5.1.6.3 Uppfattning om DM-moment efter studie

Även här är fssk överrepresenterade i "ej applicerbart" gruppen. Detta kan tolkas som att fssk ej medverkar i de uppgifter som ingår efter studie.

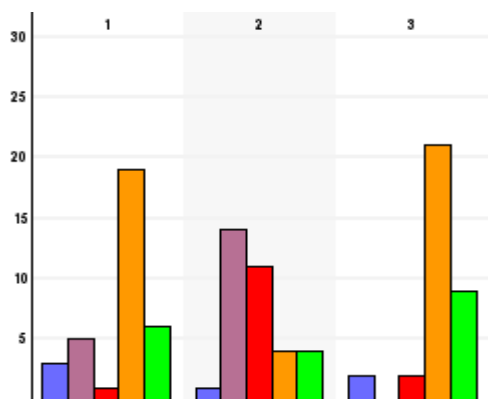
Tabell 13, uppfattning efter studie, prövare

		Svårt/tidskrävande	Medel	Lätt/ejtidskrävande	Ej applicerbar	Inget svar
(1 Resultatsammanställning)	26	38,8%	30	2	4	5
(2 Arkivering)	4	6,0%	21	35	2	5
(3 Publikation)	23	34,3%	29	5	4	6



Tabell 14, uppfattning efter studie, fssk

		Svårt/tidskrävande	Medel	Lätt/ejtidskrävande	Ej applicerbar	Inget svar
(1 Resultatsammanställning)	3	8,8%	5	1	19	6
(2 Arkivering)	1	2,9%	14	11	4	4
(3 Publikation)	2	5,9%	0	2	21	9



Tabell 14, fssk

