

Inkludering och mångfald i kliniska prövningar

Författare: Oyiza Momoh, Susan W. Burriss, Anya Harry, Kay Warner

Vikten av inkludering och mångfald i kliniska prövningar

Det är viktigt att de personer som deltar i kliniska prövningar verkligen representerar de befolkningsgrupper som enligt vetenskapliga bevis påverkas av sjukdomen. Detta sker inte alltid. Patienter med olika bakgrund tas inte alltid med i diskussioner om planer och utformning av kliniska prövningar (t.ex. vilken information som ska samlas in om sjukdomen och hur den påverkar dem, eller hur informationen samlas in). Detta kan innebära att bördan för patienterna att delta i en klinisk prövning är stor och att de kan avskräckas från att delta. Om de patienter som granskar planerna, utformningen och deltar i kliniska prövningar inte har olika bakgrund kan det dessutom hända att resultaten av en prövning inte är allmänt tillämpliga på alla som drabbats av sjukdomen. Detta kan leda till begränsningar i märkningen av ett läkemedel. Hälso- och sjukvårdspersonal kan känna att den information om användning som fastställts av de behöriga myndigheterna inte återspeglar den population som de vill behandla, och de är därför osäkra på hur de ska använda läkemedlet.

Tänk dig till exempel fyra personer:

- En 25-årig indisk man som gillar att springa regelbundet och bor i Zermatt, Schweiz
- En 50-årig svart kvinna som har haft högt blodtryck i

- familjen och bor i Paris, Frankrike
- En 80-årig vit man, som röker, har lungcancer och bor i Warszawa, Polen
- En 40-årig asiatisk kvinna som är gravid med sitt första barn och bor i London, Storbritannien

Dessa personer kan reagera mycket olika på läkemedel på grund av personliga riskfaktorer, som i allmänhet kategoriseras i följande grupper: beteendemässiga, fysiologiska, demografiska, miljömässiga och genetiska.

Vissa faktorer som påverkar en individs hälsa kan förändras (t.ex. livsstilsfaktorer som löpning och rökning eller miljöfaktorer som den nivå av föroreningar vi utsätts för). Andra faktorer är sådana som vi inte kan förändra (t.ex. biologiskt kön, genetik och etnicitet). Dessa faktorer gör oss olika och beskrivs närmare i figur 1. Mer information om riskfaktorer för hälsa och sjukdom finns i EUPATI-artikeln här [1].

Klassificering av inre och yttre faktorer

INTRINSIC FACTORS		EXTRINSIC FACTORS
GENETIC	BIOLOGICAL	ENVIRONMENTAL
Biological sex	Age (children – elderly)	Climate, Sunlight, Pollution
	Height, Body weight	Culture (Social and financial factors, Educational status, Language)
	Organ function (liver, kidney, heart, lungs)	Medical practice, Disease definition/diagnosis, Treatment options, Drug compliance
	Bodily processing of medicines	Smoking, Alcohol use
Race		Food habits, Stress
Genetic differences in response to medicines		Regulatory practice, methods and assessments in clinical practice
Genetic diseases	Diseases	

Figur 1 – Nuvarande standard för klassificering av inre och yttre faktorer [2]

Genetiska studier vägleder forskare om den biologiska grunden för potentiella läkemedel. Den vetenskapliga tidskriften Nature rapporterade att 96 % av de patienter som ingick i genetiska studier för Alzheimers sjukdom och typ 2-diabetes mellan 2000 och 2009 var av europeisk härkomst. År 2016 var 81% av europeisk härkomst och endast 0,08% av arabisk härkomst eller härkomst från Mellanöstern [3]. Genom att inte involvera fler patienter från andra etniska grupper kan vi gå miste om den forskning som kan ge oss avgörande information om dessa sjukdomar och hur vi bäst kan utveckla läkemedel för dem. Istället kan vi tro att resultaten från en grupp som till stor del består av européer gäller för alla andra etniska grupper, vilket inte alltid är sant.

I Storbritannien visade 2011 års folkräkning att 14 % av befolkningen hade svart, asiatisk och minoritetsetnisk bakgrund (BAME). Uppgifter från Storbritannien visar dock att 34 procent av kritiskt sjuka coronaviruspatienter har BAME-bakgrund [4]. Detta tyder på att dessa personer är mer

påverkade av viruset och/eller har större exponering än förväntat och kliniska prövningar bör inkludera dem för att förstå varför. Tyvärr har kliniska prövningar inte alltid inkluderat personer från olika grupper, t.ex. kvinnor, personer över 65 år eller personer med en rad olika etniska bakgrunder.

Hinder för deltagande i kliniska prövningar för deltagare med olika bakgrund

Aktuell forskning visar att det finns gemensamma hinder för att genomföra kliniska prövningar på olika grupper av människor. De har beskrivits som:

1. Bristande förtroende för läkemedelsindustrin

- Det kan finnas kulturella eller åldersrelaterade skillnader i hur patienter interagerar med sjukvårdssystem på grund av tidigare fall av oetisk behandling av patienter (t.ex. Tuskegee Syphilis Study, som genomfördes mellan 1932 och 1972 av U.S. Public Health Service). [5]

2. Patienternas medvetenhet om kliniska prövningar och tillgång till dem

- Forskarna kanske inte går ut med rätt information för att nå de patienter som de vill ska delta i de kliniska prövningarna.
- Det är inte säkert att patienterna kan ta sig till de platser där kliniska prövningar genomförs eller att patienterna har möjlighet att resa dit.
- Prövningsdokumenten (t.ex. formulär för informerat samtycke) kanske inte finns tillgängliga på de nödvändiga språken eller kan vara skrivna med

komplicerade termer.

3. Val av plats och engagemang

- Patienter från olika befolkningsgrupper kanske inte är villiga att delta om de personer som hanterar samtyckesprocessen inte representerar liknande grupper [6].
- Det kan också förekomma prövarbias när man ber deltagare att delta i kliniska provningar [7]. Å ena sidan kan enheter vara mer benägna att kontakta sin befintliga patientpool, som kanske inte representerar en mångfaldig befolkning. Å andra sidan kanske de inte anpassar sin rekryteringsprocess för att passa olika befolkningsgrupper (t.ex. genom att involvera familjer eller samhällsgrupper i rekryteringsprocessen) [8].

Övervinna hindren för deltagande i kliniska provningar av olika deltagare

Patientgrupper och patientorganisationer är avgörande för att hitta lösningar på dessa hinder. Detta kan uppnås genom att samarbeta med forskare för att säkerställa att de lämpligaste patienterna engageras för att bygga förtroende, granska material och representera patienternas röst. Exempel på detta är

1. Skapa förtroende inom läkemedelsindustrin

- Mer öppen kommunikation och engagemang mellan alla intressenter bör uppmuntras för att bygga förtroende över tid.

2. Förbättra patienternas medvetenhet om kliniska prövningar och tillgången till dem

- Patientorganisationer som representerar breda grupper bör involveras i planeringen av kliniska prövningar.
- Forskare bör engagera patienter med olika bakgrund i granskningen av kliniska prövningars utformning och tillhörande dokument. Detta skulle säkerställa att forskarna får input från de personer som representerar den lämpliga målpopulationen/den verkliga populationen för den kliniska prövningen för att hjälpa till att besvara viktiga frågor (t.ex. finns det en ekonomisk börda med att delta i kliniska prövningar? Finns det studieplatser nära de patienter som representerar den lämpliga demografiska populationen för den kliniska prövningen? Behövs ytterligare översättningar av dokument för att göra dem begripliga för patienterna och underlätta deltagandet?)

3. Val av plats och engagemang

- Forskare kan få råd om hindren ur ett patientperspektiv (t.ex. skiljer sig behoven hos personer över 65 år i Europa eller i minoritetssamhällen från USA? Hur kan forskare bygga upp kontakter med olika grupper av människor?)

Slutsats

Vetenskapen bör styra vilka som deltar i kliniska prövningar för att säkerställa att lämpliga patienter studeras. Trots hindren börjar tillsynsmyndigheter, forskare och patientorganisationer att fokusera på att inkludera olika grupper av människor i kliniska prövningar.

- År 2016 beskrev amerikanska Food and Drugs Administration (FDA) sina rekommendationer och förväntningar på organisationer som genomför kliniska prövningar för att samla in och rapportera etnicitetsdata för regulatoriska ansökningar [9].
- Under 2019 introducerade en samling läkemedelsföretag från hela världen (TransCelerate Biopharma) initiativet Patient Experience Initiative, som syftar till att förbättra engagemanget och partnerskapet mellan patienter och branschen.
- Under 2020 publicerade EUPATI Belgien en djupgående granskning av potentiella lösningar på dessa hinder [10].

Att öka mångfalden bland deltagarna i kliniska prövningar kommer helt enkelt att gynna alla. Detta är dock inte en enkel fråga, vilket framgår av de senaste FDA Drug Trials Snapshots [11]. När det finns en hög sjukdomsbörda i en viss befolkningsgrupp som fortfarande är underrepresenterad, ombeds sponsorerna ofta att genomföra en åtagandestudie efter marknadsintroduktionen, vilket ökar kostnaderna och tidsramen för programmet. Ett tydligt exempel på detta är inkluderingen av kvinnor i kliniska prövningar. Kliniska prövningar av HIV och hjärt-kärlsjukdomar matchar fortfarande inte andelen kvinnliga deltagare med andelen kvinnor med dessa sjukdomar [12]. Behandling av kvinnliga patienter baserat på resultat från manliga patienter kan leda till oväntade biverkningar på grund av skillnaderna i hur människor hanterar läkemedel och hur sjukdomar påverkar dem [13]. Risken för att dessa biverkningar uppträder kan minskas om lämpliga patienter deltar i kliniska prövningar. Därför kan uppgifter om läkemedels säkerhet och effekt hos olika grupper av människor (t.ex. efter ålder, kön och etnicitet) vara till nytta för breda befolkningsgrupper. Uppgifterna kan ge information som underlättar behandlingsbeslut och visa om läkemedlet verkar på olika sätt i olika grupper av människor. Många hinder måste dock övervinnas för att uppnå detta. Till exempel kan

anläggningar behöva huvudutredare och annan personal som representerar olika kön, raser och etniska bakgrunder. De kan också behöva förbättrat rekryteringsmaterial och en förmåga att översätta dokument till patientpopulationens språk [14]. Med ökad input från en mångfald av patienter kommer forskarna att förbättra sina kliniska prövningar och rekryteringsstrategier för att minska bördan för patienterna och se till att prövningarna är tillgängliga för dem som vetenskapen säger är mest drabbade av sjukdomen. Diskussioner mellan patientgrupper, forskare och tillsynsmyndigheter är avgörande för att fortsätta utbyta erfarenheter och förbättra situationen för alla patienter.

Patientsamhället fortsätter att vara en viktig partner när det gäller att undanröja hindren för mångfald i kliniska prövningar. Patientorganisationer som samarbetar med forskare kommer i slutändan att gynna samhället i arbetet med att få fram säkra, effektiva och högkvalitativa läkemedel till alla patienter som behöver dem.