

# G19 Klinisk utprøving av legemidler

Publisert: 14.12.2015  
Siri Kolle og Leif Gjerstad

## Innhold

G19.1 Forskrifter og retningslinjer ..... s.2

## Generelt

En klinisk legemiddelutprøving er enhver systematisk studie av legemidler hvor man har som formål å få kunnskap om legemidlets sikkerhet, effekt, påvirkning av fysiologisk funksjon, interaksjoner, bivirkninger, opptak, fordeling, metabolisme og utskillelse eller å studere deres terapeutiske verdi.

Legemiddelindustrien er oppdragsgiver eller sponsor i ca. 2/3 av alle legemiddelutprøvinger som gjennomføres i Norge. Med sponsor menes her den instansen som initierer studien og er ansvarlig for gjennomføring samt eier data. Begrepet sponsor omfatter derfor mer enn det rent økonomiske (GCP definition: funding, organizing, initiating, managing and running). Industrien kan også gi bidrag til klinikere som har formulert problemstillinger uavhengig av bidragsyter (utprøver-initierte studier). I disse studiene er utprøver, eller utprøvers institusjon, studiens sponsor i henhold til GCP. Fra 2016 vil all finansiell støtte gitt fra legemiddelindustri til helsepersonell være offentlig tilgjengelig på det enkelte firmas hjemmesider og offentlige nettsteder i henhold til «the EFPIA Code» om transparens, se <http://transparency.efpia.eu/the-efpia-code-2>. Klinisk utprøving kan også foregå ved støtte fra uavhengige institusjoner som Norges Forskningsråd eller helseforetakene.

De fleste legemiddelstudiene som gjennomføres i Norge, er fase III studier. Den legen eller tannlegen som utfører klinisk utprøving (utprøver), har et helt sentralt ansvar. Dette omfatter både de faglige, etiske og formelle sider ved denne type forskning og produktkontroll. Alle som vurderer å gjennomføre og/eller delta i slike studier, bør stille spørsmål om studien er relevant, nødvendig, etisk forsvarlig og interessant, om det anvendes så gode metoder som mulig og om studien kan gi valide og troverdige resultater. Det er også sentralt at utprøver har gjennomgått opplæring i og gjort seg kjent med Good Clinical Practice (GCP) før studien starter.

Ved utvikling av nye legemidler deles den kliniske utprøvingen tradisjonelt opp i ulike faser (men det er nå en økende tendens til bruk av et adaptivt design og nytenkning der man «hopper over» den tradisjonelle faseutviklingen):

### *Fase I studier: Human farmakologi*

- Første dose til menneske
- 50–150 friske, frivillige personer eller pasienter med den sykdom legemidlet er beregnet for
- Vurdere legemidlets sikkerhet og toleranse, toksisitet, opptak, fordeling, metabolisme og utskillelse
- Første indikasjon på terapeutisk verdi

### *Fase II studier: Terapeutisk eksplorativ*

- Primærformål å undersøke terapeutisk effekt hos pasienter
- 100–200 pasienter
- Finne riktig dose, hvordan legemidlet skal tas og lengde av behandlingen

### *Fase III studier: Terapeutisk bekreftende*

- 500–5000 pasienter
- Bekreftede sikkerhet og effektivitet ved den aktuelle sykdom og den aktuelle pasientgruppe
- Ved slutten av fase III ansees det at man normalt har tilstrekkelig dokumentasjon for å få myndighetsgodkjenning (registrering) av legemidlet

### *Fase IV studier: Terapeutisk bruk*

- Starter etter at legemidlet er godkjent hos myndighetene
- Godkjent indikasjon
- Fortsatt innsamling av data vedr. sikkerhet og effekt
- Helseøkonomiske studier

## Kilder

# Klinisk utprøving av legemidler

<https://legemiddelverket.no/godkjenning/klinisk-utproving>

[www.datatilsynet.no/Sektor/Helse-og-omsorg/Helsevesen-og--forvaltnings-melding-og-konsesjonsplikt](http://www.datatilsynet.no/Sektor/Helse-og-omsorg/Helsevesen-og--forvaltnings-melding-og-konsesjonsplikt)

[www.legeforeningen.no](http://www.legeforeningen.no)

[www.legemiddelforsikringen.no/dt\\_front.aspx?m=14](http://www.legemiddelforsikringen.no/dt_front.aspx?m=14)

[eudract.ema.europa.eu/](http://eudract.ema.europa.eu/)

[https://helseforskning.etikkom.no/ikbViewer/page/forside?\\_ikbLanguageCode=n](https://helseforskning.etikkom.no/ikbViewer/page/forside?_ikbLanguageCode=n)

[www.norcrin.no/](http://www.norcrin.no/)

[http://www.oslo-universitetssykehus.no/fagfolk\\_/forskning\\_/forskningsstotte\\_/prosjektgjennomforing-ous\\_/oppdragsstudier\\_/Sider/side.aspx](http://www.oslo-universitetssykehus.no/fagfolk_/forskning_/forskningsstotte_/prosjektgjennomforing-ous_/oppdragsstudier_/Sider/side.aspx)

[http://www.lmi.no/media/3727678/efpia\\_brosjyre\\_-\\_ny\\_versjon.pdf](http://www.lmi.no/media/3727678/efpia_brosjyre_-_ny_versjon.pdf)

## G19.1. Forskrifter og retningslinjer

### Faglige og kontrollmessige

Før oppstart av en klinisk legemiddelstudie må utprøver/sponsor (utprøver og sponsor kan være en og samme person) søke om godkjenning fra:

- a) Statens legemiddelverk (sponsor er ansvarlig for søknad)
- b) Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK) (utprøver/prosjektleder er ansvarlig for søknad)

«Forskrift om klinisk utprøving av legemidler til mennesker» fastslår hvilke plikter som påhviler den ansvarlige utprøver. Forskriften gjelder kliniske utprøvinger av legemidler, inkludert avansert terapi-legemidler (genterapi, celleterapi og vevsterapi), på mennesker, både på pasienter og på friske personer. Forskriften omfatter ikke utprøvende behandling på enkeltpasienter eller ikke-intervensjonsstudier (utprøvinger der legemiddel inngår uten at hensikten er å studere dets egenskaper som legemiddel). Forskriften, veiledninger, skjema mv. finnes på <https://legemiddelverket.no/godkjenning/klinisk-utproving>. Legemiddelverket tilbyr veiledning i protokollutvikling og søknadsprosessen ved behov, henvendelser rettes til [klut@legemiddelverket.no](mailto:klut@legemiddelverket.no).

Forskriften bygger i stor grad på den etiske og vitenskapelige internasjonale standard for planlegging, gjennomføring, datainnsamling og rapportering av studier på mennesker (Note for guidance on good clinical practice CPMP/ICH/135/95) samt internasjonalt regelverk som er implementert i den norske forskriften.

Forskriften kan kort oppsummeres slik:

- 1) Søknad om klinisk utprøving sendes på festsatt blankett/søknadsskjema (EUDRACT skjema) til Statens legemiddelverk av sponsor. Sponsor er en person, et firma, en institusjon eller organisasjon som tar ansvaret for iverksetting, ledelse og/eller finansiering av en klinisk studie. Søknadsplikten omfatter enhver systematisk studie av legemidler hvor man har som formål å få kunnskap om legemidlets sikkerhet, effekt, påvirkning av fysiologisk funksjon, interaksjoner, bivirkninger, opptak, fordeling, metabolisme og utskillelse, eller å studere deres terapeutiske verdi.
- 2) Søknaden skal undertegnes av sponsor. Man påtar seg derved ansvaret for at utprøvingen vil foregå i samsvar med gjeldende bestemmelser. Multisenterutprøvinger regnes som én utprøving. Det sendes i disse tilfeller inn én komplett søknad undertegnet av sponsor.
- 3) Søknaden skal ledsages av en fullstendig forsøksprotokoll (bakgrunnsdokumentasjon, problemstilling, pasientutvelgelse og antall, metodikk for registrering av effekt og uønskede medisinske hendelser, statistisk planlegging og analyse, legemiddelhåndtering, pasientinformasjon, etiske og forsikringsmessige forhold og plan for publisering). Det må fremgå klart hvem som har det overordnede ansvar for utprøvingen, ev. om arbeidsfordeling for best mulig å sikre at undersøkelsen gir konklusive resultater og foregår på forsvarlig vis.
- 4) Statens legemiddelverk skal underrettes skriftlig hvis det foretas vesentlige endringer i den tidligere innsendte protokollen. Utprøver skal umiddelbart melde alvorlige og uventede bivirkninger til sponsor,

som har meldeplikt videre til Statens legemiddelverk. Bivirkninger skal ellers inngå i årlige rapporter (langvarige utprøvinger) og i sluttrapporten til Statens legemiddelverk og REK.

Søknaden, forsøksprotokollen og øvrig materiale vurderes av Statens legemiddelverk. Vurderingen skal gjøres innen en tidsfrist på 60 dager. Foruten forsøksopplegget vurderes også legemidlets kliniske, farmakologiske, toksikologiske og fysiske/kjemiske egenskaper. Dersom Statens legemiddelverk ikke har avgitt sin vurdering innen fristen, kan utprøvingen starte, forutsatt at REK har gitt en godkjenning av studien (se nedenfor [Etikk](#)). Unntaket fra hovedregelen er f.eks. dersom legemidlet inneholder biologiske produkter som stammer fra dyr eller mennesker, legemidlet skal brukes til genterapi eller somatisk celleterapi, eller det inneholder genetisk modifiserte organismer. Da kan ikke utprøvingen startes uten at det foreligger en skriftlig tilbakemelding fra Statens legemiddelverk.

Forskriftene gir mulighet for å hindre igangsetting, f.eks. av hensyn til pasientsikkerhet, eller stoppe pågående utprøvinger, f.eks. ved alvorlige bivirkningsepisoder. Forskriften om klinisk utprøving lovfester også myndighetenes adgang til å inspisere gjennomføringen av utprøvingen etter at den er satt i gang, ev. etter at den er avsluttet. De etiske sidene ved utprøvingen vurderes av separate organer (se nedenfor [Etikk](#)).

I forbindelse med søknad til Statens legemiddelverk skal det foreligge et EudraCT-nummer. Dette er et unikt nummer for studien som tildeles etter melding til EMA (European Medicines Agency). Se også <https://eudract.ema.europa.eu/> Det må også foreligge dokumentasjon på at forsøkspersonene er forsikret via [Legemiddelansvarsforeningen](#). Godkjenning fra [Datatilsynet](#) er bare nødvendig dersom man skal opprette et selvstendig register. Hvis ikke, er det nok at prosjektet godkjennes av Statens legemiddelverk og REK (se nedenfor [Etikk](#)).

Skal studien gjennomføres i allmennpraksis, er det en fordel at den har vært til vurdering hos [Allmennmedisinsk forskningsutvalg \(AFU\)](#), som er et underutvalg av Norsk forening for allmennmedisin. Utvalget tar spesielt stilling til om utprøvingen kan anbefales gjennomført i allmennpraksis og om design og metode er tilfredsstillende.

Alle kliniske studier må i de tilfeller det er aktuelt å publisere resultater fra studien i internasjonale refereebaserte tidsskrifter, registreres på [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).

I 2016 vil det EU-regelverket som den norske forskriften om klinisk utprøving bygger på, fornyes. Bakgrunnen er et ønske om mer harmoniserte og strømlinjeformede godkjenningsprosesser for dermed å gjøre EU-land mer attraktive for kliniske studier. Den største endringen vil være at en multinasjonal studie kun vil trenge godkjenning fra ett av EU-medlemslandene og ikke for hvert land som tidligere. Foreløpig vil godkjenningen fra etisk komite (REK) fortsatt lige hos det enkelte land.

## Etikk

Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK) skal godkjenne alle medisinske og helsefaglige forskningsprosjekter før disse settes i gang. Dette gjelder også klinisk utprøving av legemidler som i tillegg skal behandles av Statens legemiddelverk. De fleste helseforetak har også egne interne retningslinjer om godkjenning og forankring av prosjekter før søknaden sendes, i tillegg til godkjenning hos REK. Sammensetningen av komiteene i REK-systemet er ment å sikre en bred og tverrfaglig vurdering av søknadene. REK vurderer prosjektene i forhold til Helseforskningslovens bestemmelser samtidig som det gjøres en skjønsmessig forskningsetisk helhetsvurdering. Både bakgrunn, problemstilling, metode, statistikk, gjennomføring, ulempe og mulig nytte vurderes av REK.

Et hovedformål for REK er å sikre at forskningsdeltakernes interesser ivaretas. Dette gjøres bl.a. ved at de forespurte skal gis tilstrekkelig informasjon om prosjektet. Det er en hovedregel at prosjektdeltakerne skal avgi et skriftlig samtykke basert på god og forståelig informasjon om den aktuelle studien. I informasjonsskrivet skal det klart fremgå at det dreier seg om forskning og ikke behandling, og at deltageren kan trekke seg fra prosjektet uten å oppgi grunn. Spesielle regler gjelder for overføring av personidentifiserbare opplysninger og biologisk materiale til utlandet. Det må også foreligge en plan for hvordan ev. bivirkninger skal håndteres. Det sistnevnte skal det også redegjøres for i informasjonsskrivet. REK har utarbeidet en egen mal for informasjonsskriv som finnes på REKs hjemmeside [helseforskning.etikk.no/ikbViewer/page/forside?lan=2](http://helseforskning.etikk.no/ikbViewer/page/forside?lan=2)

Myndige personer og personer som har fylt 16 år, har rett til å samtykke. I kliniske utprøvinger skal foresatte samtykke sammen med personer mellom 16 og 18 år. For yngre barn gjelder reglene i pasientrettighetsloven. For personer som ikke har samtykkekompetanse pga. fysiske eller psykiske forhold, kreves det at det må være grunn til å tro at personen ikke ville ha motsatt seg å delta hvis vedkommende hadde vært i stand til å samtykke og at personen ikke motsetter seg å delta.

REK skal forhåndsgodkjenne prosjektet og ev. gi dispensasjon fra taushetsplikt og tillatelse til å opprette en forskningsbiobank. Det kan settes vilkår for godkjenning av prosjektet eller prosjektet kan nektes godkjent. Det

vises da ofte til forhold i protokollen eller informasjonsskrivet/samtykkeerklæringen som ev. må endres. Et avslag om godkjenning kan ankes inn for Den nasjonale forskningsetiske komité for medisin og helsefag ([NEM](#)).

Søknad om forhåndsgodkjenning sendes REK på fastsatt elektronisk skjema via egen portal sammen med forskningsprotokoll og informasjonsskriv. På REK sin hjemmeside [https://helseforskning.etikkom.no/ikbViewer/page/forside?\\_ikbLanguageCode=n](https://helseforskning.etikkom.no/ikbViewer/page/forside?_ikbLanguageCode=n) finner en oversikt over søknadsfristene til de ulike REK-komiteene. Prosjektleder må være vitenskapelig kompetent i forhold til det aktuelle prosjektet.

Bivirkninger ved utprøving av legemidler skal meldes til Statens legemiddelverk (se pkt. 4 [Klinisk utprøving av legemidler Forskrifter og retningslinjer](#)). I henhold til Helseforskningsloven § 23 skal alle alvorlige, uventede og uønskede hendelser i forbindelse med forskningsprosjekter på mennesker også meldes Statens helsetilsyn. Dersom det gjøres vesentlige protokollendringer underveis i studien skal dette fremlegges REK. Dersom den kliniske utprøvingen må avbrytes, skal sponsor melde dette til Statens legemiddelverk og etisk komité. Det skal gis en begrunnelse for hvorfor utprøvingen ble stanset. Etter at prosjektet er avsluttet, skal det sendes sluttmelding om resultatene til REK. Ytterligere informasjon finnes på nettsiden [helseforskning.etikkom.no/xnet/public](https://helseforskning.etikkom.no/xnet/public)