

Det er en dramatisk nedgang i industriuavhengig klinisk utprøving i Europa.

Nå skal et EU-nettverk med infrastruktur og støtte til uavhengig forskning og ny regulering bøte på dette

Klinisk utprøving – bare for industrien?

I innledningen til Helsinkideklarasjonen heter det: «Medical progress is based on research that ultimately must include studies involving human subjects» (1). Men i økende grad er slike studier nå forbeholdt legemiddelindustrien. Grunnene er flere. Den ene er et komplisert regelverk. Utprøving av helt nye preparater på mennesker må selv sagt være strengt regulert. De reguleringene som finnes, er imidlertid stort sett tilpasset forskning initiert av farmasøytiske selskaper med store ressurser. Forsøk som gjennomføres av «entusiaster» fra kliniske miljøer på billige medikamenter eller sjeldne sykdommer som ikke gir profit – og dermed er uinteressante for legemiddelindustrien – er derfor i Norge, som i resten av Europa, svært krevende å gjennomføre, selv når studien er av enkleste sort.

For å sette i gang med klinisk utprøving av legemidler må man søke Statens legemiddelverk (SLV) om tillatelse. Lovverket er komplisert, og de europeiske retningslinjene for «god klinisk praksis» (Good Clinical Practice, GCP) blir stadig mer omfattende. Mange leger kvier seg derfor for den omfattende prosessen det er å søke. Statens legemiddelverks Seksjon for preklinikk og klinisk utprøving (KLUT) gir nå søkere tilbud om rådgiving i etatens lokaler. For denne forfatter var det et nyttig møte.

Men selv om søknadsprosessen går bra, venter det flere hindre. I henhold til et nylig implementert EU-regulativ trengs det egen tilvirkertilatelse for produksjon, ompakking og etikettering av studiemedisin, også placebo! For å få utstedt en slik kreves det omfattende godkjenning (Good Manufacturing Practice, GMP) som ingen sykehusapotek i Norge har tatt alt bryet med å få. Jeg har selv nesten måttet gi opp utprøving av en enkel nasal formulering av nalokson for prehospital bruk (2) og mulig utplasing til brukerne. Det er vist at den kan redde liv ved overdoser (3). Dette er et tiltak helseministeren nylig har tatt til orde for.

En annen grunn til at det gjennomføres få kliniske utprøvinger er at det tar tid og er svært krevende ressursmessig. For det første må mange bidra for å gjennomføre en klinisk studie. Dermed viser det seg ofte at det er færre pasienter enn det man trodde ved oppstart, og studietiden trekker ut. Det gir lite tellekantutbytte i form av artikler, slik systemet er i dag. Dette kan endres ved at helseforetakene ikke bare rapporterer antall artikler, men at de også skal måles på antall gjennomførte kliniske intervensjonsstudier, inkludert klinisk medikamentutprøving.

I 2004 startet EU etableringen av nettverk for å bedre forholdene for klinisk utprøving i Europa. ECRIN (European Clinical Research Infrastructure Network) skal legge til rette for europeisk samarbeid i multisenterstudier (4). I første rekke ønsker man å fremme industriuavhengig klinisk utprøving, men man vil også arbeide for at industriprosjekter i større grad kanaliseres til Europa. Tilretteleggingen består av utbygging av forskningsfasiliteter, tilgang til monitorering av studier, opplæring i god klinisk praksis, enkel tilgang til prosedyrer (Standard Operating Procedures, SOP), rådgivning om studiedesign og søknadsprosedyrer og hjelp til å gjennomføre forsøk i henhold til god klinisk praksis.

ECRIN er organisert gjennom nasjonale sentre i 23 land. Senteret i Norge ble etablert høsten 2012 og er lagt til St. Olavs hospital. Det bærer navnet NorCRIN (Norwegian Clinical Research Infrastructure Network). Det er foreløpig finansiert for en treårsperiode av Helse Midt-Norge, som etter perioden vil evaluere prosjektet. NorCRIN er et samarbeid mellom forskningsstøtteenheter ved universitetspsyke-

husene i Oslo, Akershus, Stavanger, Bergen og Tromsø. De regionale helseforetakene har det formelle ansvaret for tiltaket.

NorCRIN skal bidra til å videreutvikle, samordne og synliggjøre tiltak og tjenester som understøtter klinisk forskning som beskrevet for ECRIN over. Man skal via en nettportal som snart blir lansert (www.norcrin.no) gjøre informasjon om støttefunksjoner tilgjengelig for forskere. I fellesskap har partnerne utarbeidet arbeidspakker og fordelt ansvaret for gjennomføring. I tillegg arbeides det med å få oversikt over eksisterende norske forskningsnettverk, legemiddelhandtering ved kliniske utprøvinger og ikke minst utvikling av et nasjonalt nettbasert skjema for pasientregistrering (Clinical Report Form, CRF). NorCRIN vil også bidra til at erfaringer og systemer utviklet for medikamentutprøvinger skal komme medisinsktekniske og kirurgiske intervensjonsstudier til gode.

Samtidig med ECRIN-initiativet har OECD tatt til orde for en risikotilpasset forenkling av godkjenningsprosessen av kliniske utprøvinger (5). Det innebærer at klinisk utprøving innenfor indikasjonen av preparat med markedsføringstillatelse i utgangspunktet kan rangeres som lavrisiko, mens risikoen anses å være høyere om samme preparat utprøves utenfor indikasjonen. For å øke omfanget av kliniske utprøvinger er liknende tanker beskrevet i revisjonsforslaget av EU-direktivet av 2001 (6). Allikevel vil det ikke bli åpnet for forenklet behandling av for eksempel en nesesprayformulering bestående av det velkjente og sikre preparatet nalokson med kjente hjelpestoffer, et produkt som bare skal brukes ved enkeltstående livstruende opioidoverdoser. Slike prosjekter vil også i fremtiden kreve full gjennomgang på linje med den som kreves for nye biologiske preparater med inngripende biologiske effekter og ukjent sikkerhetsprofil. Man vil uvilkårlig spørre seg om dette er fornuftig ressursforvaltning.

Skipslegen James Lind på *Salisbury* delte 20. mai 1747 sjømenn med skjørbuk inn i grupper som fikk forskjellig behandling. De to som fikk sitrusfrukter, frisknet til (7). Vi bør hedre arven etter James Lind ved å legge bedre til rette for kliniske utprøvinger i samarbeid med resten av Europa. NorCRIN er et steg på veien.

Ola Dale
ola.dale@ntnu.no

Ola Dale (f. 1948) er spesialist i anesthesiologi og klinisk farmakologi. Han er professor ved Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet og rådgiver for ECRIN og Forskningsposten, St. Olavs hospital. Han er også leder av Tidsskriftets redaksjonskomité. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Litteratur

1. WMA Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html [4.4.2013].
2. Dale O. Nesen – mer enn til å snyte seg i! Tidsskr Nor Legeforen 2010; 130: 1326.
3. Walley AY, Xuan Z, Hackman HH et al. Opioid overdose rates and implementation of overdose education and nasal naloxone distribution in Massachusetts: interrupted time series analysis. *BMJ* 2013; 346: f174.
4. The European Clinical Research Infrastructures Network (ECRIN) www.ecriin.org/ [4.4.2013].
5. OECD recommendation on the governance of clinical trials. www.oecd.org/sti/sci-tech/oecd-recommendation-governance-of-clinical-trials.pdf [4.4.2013].
6. Proposal for a regulation of the European parliament and of the council on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC. http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/2012_07/proposal/2012_07_proposal_en.pdf [4.4.2013].
7. Sutton G. James Lind aboard the *Salisbury*. *JLL Bulletin: Commentaries on the history of treatment evaluation 2004*. www.jameslindlibrary.org [4.4.2013].