

KLINISKE UTPRØVINGER AV LEGEMIDLER

Retningslinjer for vurdering av post-marketing studier





INNHOLD

Innledning	3
Retningslinjer	6
I Prosjektets utforming og vitenskapelige verdi	6
II Ikke-vitenskapelige kriterier	10
III Økonomiske forhold – interessekonflikter	11
IV Øvrige anbefalinger	13
Sjekkliste	15

INNLEDNING

Kliniske medikamentutprøvinger som gjennomføres i Norge, omfatter også post-marketing studier. Dette er studier som gjøres etter at det er gitt markedsføringstillatelse for medikamentet. Slike studier kalles også «Fase IV» studier med henvisning til de ulike stadiene utprøving av medikamenter på mennesker gjennomgår (*faktaboks 1*). Fase IIIb studier gjelder medikamenter som fra produsentens side anses som

Faktaboks 1

DE ULIKE FASENE VED UTPRØVING AV MEDIKAMENTER PÅ MENNESKER

FASE I:

Human farmakologi. Som regel få og friske forsøkspersoner.

FASE II:

Terapeutisk, eksplorativ fase (liten gruppe pasienter).

FASE III:

Terapeutisk bekreftende fase (store grupper pasienter).

FASE IIIB:

Studier som skjer etter at nødvendig vitenskapelig dokumentasjon for markedstillatelse foreligger, men før slik tillatelse er gitt (store grupper pasienter). Omfatter også pålagte tilleggstudier.

FASE IV:

Terapeutisk bruk. Sikkerhetsstudier. Studier som gjennomføres etter at salgstillatelse er gitt.

ferdig utprøvet, men der beslutning om salgstillatelse ennå ikke foreligger, eller at legemiddelverket pålegger utprøver å gjennomføre tilleggsstudier.

Noen av fase IIIb og fase IV studiene har som primær hensikt å markedsføre medikamentet. Slike markedsføringsstudier har som regel liten vitenskapelig verdi. Imidlertid kan det være vanskelig å skille markedsføringsstudier fra studier med tilfredsstillende vitenskapelig og forskningsetisk forankring.

Den nasjonale forskningsetiske komité for medisin har på denne bakgrunn utarbeidet veiledende retningslinjer for vurdering av slike prosjekter. Retningslinjene er ment å være et hjelpemiddel for de forskningsetiske komiteene i vurderingen av post-marketing studier. I tillegg vil de kunne ha interesse for andre instanser som vurderer denne type forskningsprosjekt og også være til nytte for forskere og forsøkspersoner som deltar i post-marketing studier.

I tillegg til vitenskapelige vurderinger, har retningslinjene også tatt med avsnitt om ikke-vitenskapelige- og økonomiske forhold. At prosjektleder og medarbeidere skal redegjøre for det finansielle, skyldes i hovedsak to forhold:

- 1) Økonomiske forhold kan potensielt påvirke påliteligheten av det vitenskapelige arbeidet.
- 2) Økonomiske forhold kan virke negativt inn på forsøkspersoners velferd og rettigheter.

Det understrekes at det ikke stilles andre krav til vitenskapelighet og kvalitet ved vurderingen av post-marketing studier enn for andre medisinske forskningsprosjekt. De samme forskningsetiske retningslinjene gjelder på dette området som ellers.

Det kan være gode grunner til å gjennomføre post-marketing studier. Etter at det er gitt markedsføringstillatelse utvides ofte bruken av det aktuelle medikamentet til grupper som ikke var med under selve utprøvingen. Dette gjelder gjerne barn eller eldre og pasienter med tilleggslidelser, som bruker andre medikamenter. På denne bakgrunn kan post-marketing studier være viktige. I løpet av de siste tiår har også utprøvingstiden gått vesentlig ned. Dette kan i seg selv være et argument for at det bør gjennomføres studier der bivirkninger og sikkerhet studeres over lengre tidsrom. Nye kostnad-nytte studier kan også være legitime.

Utpøving av legemidler er regulert av nasjonal og internasjonal lovgivning. Vi har i *faktaboks 2* listet opp eksisterende lover og avtaler som har betydning for medikamentstudier. I arbeidet med retningslinjene og sjekklisten har vi lagt vekt på harmonisering med den aktuelle lovgivningen.

I retningslinjene har vi for enkelthets skyld benyttet post-marketing som betegnelse både for fase IIIb og fase IV studier. Til hjelp i vurderingen er det utarbeidet en sjekkliste på 17 punkter, som alle kan besvares med Ja eller Nei. Mange nei-kryss i sjekklisten tyder på at prosjektet har liten vitenskapelig verdi. For slike prosjekt er det grunn til å gjøre en særlig grundig vurdering for å avklare om det primært dreier seg om markedsføring eller forskning.

Faktaboks 2

LOVER OG RETNINGSLINJER MED RELEVANS FOR POST-MARKETING STUDIER

- Lov om legemidler av 4.des. 1992
- Forskrift om klinisk utpøving av legemidler til mennesker (sist revidert 2004)
- European Convention on Human Rights and Biomedicine, ECHR (CoE 1997)
- ECHR additional protocol on medical research (CoE, 2004)
- EU direktiv nr 2001/20/EC om Good Clinical Practice (GCP)
- Samarbeidsavtalen mellom legemiddelindustriforeningen og legeføringen (sist revidert 2004).

I Prosjekters utforming og vitenskapelige verdi

Ved den konkrete vurderingen av aktuelle prosjekters vitenskapelige verdi, kan det være nyttig å stille følgende spørsmål:

Har problemstillingen vitenskapelig interesse?

Protokollen bør inneholde en gjennomtenkt begrunnelse for å gjennomføre studien. Det må være behov for den kunnskapen studien tar sikte på å skaffe til veie. Det må være en klar problemstilling som kan besvares med de metoder studien benytter.

Er det gjort rede for kunnskapsfronten (og mengden kunnskap) på området?

Spørsmålet henger nært sammen med spørsmålet over; om det er behov for den kunnskapen studien tar sikte på å skaffe til veie. Dersom det allerede er gjennomført lignende studier, vil spørsmålet melde seg om det er behov for flere studier. Det er prosjektleders ansvar å gjøre rede for eksisterende studier på feltet. Det bør gjøres rede for både innhold og omfang av slike.

Hvilke effektmål benyttes i studien og har disse klinisk interesse?

Effektmål som brukes i studien, må være klart definerte og operasjonaliserte, det vil si de må være mulig å måle eller registrere på en pålitelig måte. Effektstørrelsen må også være så stor at den har klinisk interesse. I en slik vurdering må det også tas hensyn til hvor hyppig den aktuelle effekten forventes å opptre. Studier som for eksempel tar sikte på å avdekke svært sjeldne bivirkninger, vil nødvendigvis måtte omfatte store pasientmaterialer som må følges over lang tid. Dette reiser spørsmål om en slik studie er forenlig med kravet om forsvarlig bruk av ressurser. En slik studie må evt. begrunnes særskilt.

Ofte ser man at effektmål angis som relative størrelser, som for

eksempel reduksjon i relativ risiko. Slike relative mål sier lite om reelle endringer. Det er derfor viktig å se på hva som forventes i form av de *absolutte* endringer. Et nyttig mål for effekt i medikamentstudier er antallet som er nødvendig å behandle for å oppnå en bestemt effekt (numbers needed to treat).

Det er også viktig å unngå bruk av surrogatmål. For blodtryksmedisiner er det for eksempel ikke viktig hvor mange millimeter kvikksølv blodtrykket reduseres med (surrogatmål), men om medikamentet forebygger hjerneslag eller hjerteinfarkt.

Har studien kontrollgrupper og er disse eventuelt plukket ut slik at det ikke foreligger utvalgsskjevheter? Er det andre utvalgsskjevheter?

I dobbeltblindede, klinisk kontrollerte forsøk forutsettes det at studiepopulasjonen randomiseres gjennom såkalt «forseglet prosedyre» (concealed randomisation) til én kontrollgruppe og én intervensjonsgruppe. Dette er den beste måten å sikre at det ikke oppstår utvalgsskjevheter. Mange post-marketing studier er såkalte «åpne» studier, der det er kjent hvem som får studiepreparat, og hvem som får sammenlignende behandling. I slike design er det i det minste viktig at kontrollgruppene trekkes fra samme utvalg som intervensjonsgruppen. Det er også viktig at eksklusjonskriteriene er de samme i intervensjons- og kontrollgruppen.

Dersom gruppen som skal få studiemedikamentet, er rekruttert fra tidligere utprøvningsstudier med samme medikament, kan man risikere at intervensjonsgruppen blir selektert ved at det primært er de som allerede har hatt god effekt av medikamentet som inkluderes. Om kontrollgruppen i samme studie er trukket fra et annet, ikke-selektert utvalg, vil man få et bedre resultat for studiemedikamentet på grunn av svakheter i studiedesignet.

Er dosering av studiepreparat og kontrollpreparat slik at det yter rettferdighet til sammenligningen?

Dette spørsmålet er nært beslektet med det foregående spørsmålet om forskjeller mellom intervensjons- og kontrollgruppe. Det kan

være svært vanskelig å vurdere hva som er et relevant sammenligningsmedikament, og hva som er likeverdig dosering av to ulike medikament. Dette vil være en naturlig del av den vurderingen som gjøres i forbindelse med prosjektvurderingen i legemiddelverket (SLV). Det kan være til hjelp å bruke uavhengige konsulenter til å bedømme slike forhold.

Bruk av placebo

Normalt er det uakseptabelt å bruke placebo i post-marketing studier. Ved at det er gitt markedstillatelse, skal denne være basert på en allerede vist effekt av medikamentet. I etterfølgende placebo-kontrollerte studier vil studiemedikamentet derfor med nødvendighet komme positivt ut. I enkelte tilfelle kan det likevel forsvares å ha en placebo-arm, som regel som en tredje arm. Dette kan for eksempel tenkes i situasjoner der bruken gjennom praksis er blitt utvidet til grupper medikamentet ikke ble utprøvet på, eller der det i ettertid kan stilles spørsmål ved den tidligere oppgitte effekten av det aktuelle medikamentet. I slike unntakstilfelle kan bruken av placebo forsvares, men må begrunnes særskilt.

Er det gjort styrkeberegninger? Og står disse i forhold til effektmål og krav til statistisk signifikans? Med andre ord: Er det planlagt å ta flere (eller færre) personer inn i studien enn det som er nødvendig for å få svar på problemstillingen?

Det er misbruk av ressurser dersom studier dimensjoneres slik at man ikke får svar på de spørsmål som stilles. Dersom man inkluderer for få personer, kan man miste muligheten for å påvise viktige sammenhenger. Inkluderer man for mange, brukes unødvendige ressurser og det øker sjansen for å finne uvesentlige effekter.

Beregninger av utvalgstørrelsen i studier er ikke alltid enkel. Den avhenger av de effektmål som er valgt, og av ønsket om å unngå såkalte «type 1» og «type 2» feil. «Type 1» feil består i at man har funnet en effekt som ikke er reell, men som skyldes tilfeldig variasjon. Konvensjonelt settes sjansen man er villig til å ta for «type 1» feil, alfa, til 5 %. «Type 2» feil kommer av at utvalget er

for lite slik at man ikke oppdager faktiske effekter. Sjansen for slike feil, beta, settes vanligvis til 10–20% (som tilsvarer en styrke i studien på 80–90%). Man kan redusere sjansen for «type 1» feil ved å redusere alfa til for eksempel 1 %, og «type 2» feil ved å øke styrken til for eksempel 95 % (det vil si 5 % sjanse for «type 2» feil). I begge tilfelle medfører dette at studiepopulasjonen må økes. Det må derfor begrunnes særskilt om man ønsker å fravike de konvensjonelle kravene til sjanse for slike feil.

Går studien over lengre tid enn nødvendig for å få svar på studiens spørsmål?

En studie skal ikke pågå lenger enn det som er nødvendig for å besvare studiens problemstillinger. Det må alltid fremgå av protokollen hvor lang tid studien vil vare. Tiden vil variere med aktuell problemstilling. Dersom studien dreier seg om å avdekke bivirkninger, vil det ofte være ønske om lang observasjonstid. Dersom det dreier seg om sjeldne bivirkninger, må store pasientgrupper følges over lang tid. Dette kan bidra til at utprøvere og forsøkspersoner vendes til det aktuelle medikamentet. I slike tilfelle er det grunn til å vurdere andre måter å fange opp sjeldne bivirkninger på.

Foreligger det analyseplan?

Er det redegjort for hvorledes materialet vil bli analysert, og hvem som skal analysere data? En analyseplan der det går frem at de statistiske analysene er relevante i forhold til de effektmål som inngår i studien, vil styrke studiens vitenskapelige kvalitet. Likeledes at analysene foregår i åpenhet av forskere som har deltatt i studien.

Foreligger det publiseringsplan?

Intensjonsavtale og plan for publisering skal foreligge før prosjektet starter. En slik avtale må sikre at så vel positive som negative resultat blir publisert. Prosjektleder må ha full frihet til publisering. Avtaler der sponsor (oppdragsgiver) forbeholder seg rettigheter til å endre et vitenskapelig arbeid eller nekte publisering, er uakseptable.

II Ikke-vitenskapelige kriterier

Tas pasienter av behandling som er godt behandlet for sin lidelse?

Det er normalt ikke akseptabelt at pasienter som er godt behandlet for sin lidelse, tas av den behandlingen de står på for å inkluderes i post-marketing studier – med mindre det er godtgjort at utsikten til en ytterligere bedring er god. Dersom dette er aktuelt, må det begrunnes særskilt.

Har prosjektleder adekvat vitenskapelig kompetanse/erfaring?

Det skal kreves at prosjektleder har tilstrekkelig formell eller reell vitenskapelig kompetanse. Prosjektleder har det overordnede ansvar for prosjektet. Den som står som prosjektleder, må ha reell innflytelse på prosjektets vitenskapelige planlegging og gjennomføring.

Hvem har tilgang til data?

Prosjektleder må ha uinnskrenket adgang til rådata, inkludert data fra andre deltakende sentra under hensyntagen til rådende personvern hensyn.

Er ressursbruken forsvarlig?

I vurderingen av prosjektet hører det med, som en del av etikkvurderingen, å vurdere den samlede ressursbruken i forhold til forventet utbytte av studien. Slike vurderinger kan generelt være vanskelige, men i enkelttilfelle kan misforholdet mellom bruk av ressurser (pasienter, prosjektmedarbeidere, økonomi) og forventet vitenskaplig utbytte være tydelig.

III Økonomiske forhold – interessekonflikter

Er det redegjort for studiens økonomiske sider og eventuelle interessekonflikter?

Det skal i søknad til regional komité for medisinsk forskningsetikk redegjøres for hvorledes studien er finansiert. Redegjørelsen skal inneholde en fullstendig oversikt over alle som bidrar til finansiering av studien og beløpenes størrelse. Også betalingsmåten skal fremgå, for eksempel om det betales per inkludert forsøksperson (såkalt «finder's fee») og/eller per avsluttet «case». Opplysningene bør være tilstrekkelige til at det er mulig å vurdere om den økonomiske kompensasjon til prosjektleder og prosjektmedarbeidere står i et rimelig forhold til kostnadene ved gjennomføring av studien.

Også andre økonomiske forhold kan føre til interessekonflikter hos forskningsansvarlig, prosjektleder eller forskningsmedarbeidere. Det kan være kompensasjon avhengig av gunstig utfall (aksjer eller opsjoner, salg eller royalties), eierinteresser i produktet (patent, trademark, copyright, lisensieringsavtaler) eller vesentlige aksjeposter i bedrifter som kan tenkes å profitte på markedsføring av det aktuelle medikamentet. Opplysninger om slike forhold skal gis av alle kliniske utprøvere som er direkte involvert i gjennomføringen av forskningen eller evalueringen av forsøkspersoner.

Pasientinformasjonen skal inneholde opplysninger om studiens finansiering og om størrelsen på evt. per capita godtgjøring for hver forsøksperson som blir inkludert eller gjennomfører studien. De regionale komiteene for medisinsk forskningsetikk kan avvise å vurdere prosjektet dersom slike opplysninger ikke gis.

Rikstrygdeverket

Dersom studien benytter medikamenter som for den enkelte prosjekt-deltaker blir dekket i henhold til forskrift om folketrygdens dekning av utgifter til legemidler («blåresept-ordningen»), bør Rikstrygdeverket orienteres om dette, og det bør settes krav til forhåndsgodkjenning. Utgifter til refusjonsberettigete medikamenter må ikke

belastes folketrygden dersom studien medfører en økt bruk av det aktuelle medikamentet sammenlignet med hva som ellers ville vært vanlig klinisk praksis.

Er forholdet mellom utprøvere og arbeidsgivere avklart?

Mange legemiddelprosjektprosjekt utføres av ansatte ved institusjoner som eies av andre (arbeidsgiver), for eksempel ved offentlige sykehus. Arbeidsgiver må være informert og ha gitt tillatelse til at prosjektet gjennomføres. Dette er særlig viktig i den grad prosjektet legger beslag på personell og infrastruktur på det aktuelle arbeidsstedet. I den grad arbeidsgiver eller institusjon godtgjøres direkte fra sponsor, må det sikres at ansatte ikke settes under press på grunn av institusjonseiers økonomiske interesser i denne type oppdragsforskning.

IV Øvrige anbefalinger

Bruk av konsulenter

Mange av de spørsmålene som skal vurderes før post-marketing studier kan settes i gang, er vanskelige. De regionale komiteene for medisinsk forskningsetikk oppfordres derfor til å bruke uavhengige fagkonsulenter ved usikkerhet i vurderingene.

I tillegg til enkeltkonsulenter anbefales komiteene ved behov å rådføre seg med uavhengige forskningsutvalg som Allmennmedisinsk Forskningsutvalg, de regionale legemiddelinformasjons-sentra (RELIS) eller Statens legemiddelverk.

Arbeidsdeling mellom ulike instanser

Både forskningsinstitusjoner, Statens legemiddelverk og Den norske lægeforening bør etablere rutiner for å håndtere spørsmål knyttet til post-marketing studier.

Forskningsinstitusjoner

Det anbefales at forskningsinstitusjoner selv etablerer rutiner for internkontroll for å håndtere interessekonflikter knyttet til kliniske utprøvinger.

Det anbefales at rutinene for internkontroll særlig vurderer følgende virkemidler:

- Skille ansvar for økonomi fra forskning
- Opprette komité for å føre tilsyn med interessekonflikter
- Etablere kriterier for interessekonflikter
- Etablere kommunikasjon med regional komité for medisinsk forskningsetikk
- Etablere prosedyrer for åpenhet og selvangivelse av økonomiske interesser

Statens legemiddelverk

Komiteene vil anbefale at Statens legemiddelverk i større grad enn i dag setter krav til vitenskapelig kvalitet, for eksempel om effektmål, rettferdige sammenligninger av medikamenter og utvalgsstørrelse. SLV har også særlig kompetanse til å vurdere behovet for de enkelte studier. Statens legemiddelverk bør på den annen side utarbeide kriterier for når det er påkrevet å pålegge sponsorer å gjennomføre visse typer komparative studier for å få svar på hvilket eller hvilke medikamenter som har best effekt, samt vitenskapelig gode sikkerhetsstudier.

Den norske lægeforening

Legeforeningen bør bidra til å gjøre disse retningslinjene kjent for sine medlemmer og sikre at slike retningslinjer er innarbeidet i samarbeidsavtalen mellom Den norske lægeforening og legemiddelindustrien.

SJEKKLISTE

Hensikten med sjekklisten er å gi komiteen en rask oversikt. Jo flere avkryssninger for nei, jo større er sannsynligheten for at prosjektet har markedsføring som sitt primære formål.

JA NEI

- | | | | |
|----|---|-----------------------|-----------------------|
| 1 | Har problemstillingen vitenskapelig interesse? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 2 | Er det gjort rede for kunnskapsfronten? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 3 | Er effektmålene relevante? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 4 | Har studien kontrollgrupper? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 5 | Er studien upåvirket av utvalgsskjevheter? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 6 | Er valg og dosering av studiepreparat og kontrollpreparat adekvat? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 7 | Er det gjort styrkeberegninger? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 8 | Står styrkeberegningene i forhold til effektmål og krav til statistisk signifikans? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 9 | Er studieperioden avgrenset? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 10 | Foreligger det analyseplan? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 11 | Foreligger det publiseringsplan? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 12 | Er velregulerte pasienter ekskludert? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 13 | Har prosjektleder adekvat vitenskapelig kompetanse? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 14 | Er det gjort rede for økonomiske interesser? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 15 | Er det gjort rede for interessekonflikter? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 16 | Vil tilliten til resultatene være upåvirket av interessekonflikter? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 17 | Er det åpen tilgang for prosjektmedarbeidere til rådata? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

FORSKNINGSETISKE KOMITEER

Den nasjonale forskningsetiske komité for medisin (NEM) har utarbeidet disse veiledende retningslinjene for vurdering av post-marketing studier. Dette er studier som gjøres etter at det er gitt markedsføringstillatelse for et medikament.

Retningslinjene er ment å være et hjelpemiddel for de forskningsetiske komiteene, men vil også kunne ha interesse for andre instanser som vurderer denne type forskningsprosjekt. Retningslinjene kan også være til nytte for forskere og forsøkspersoner som deltar i post-marketing studier.

I tillegg til retningslinjene inneholder heftet en nyttig sjekkliste.

DE NASJONALE FORSKNINGSETISKE KOMITEER

Prinsens gate 18
Postboks 522 Sentrum
0105 Oslo

Tlf.: 23 31 83 00
Faks: 23 31 83 01

post@etikkom.no
www.etikkom.no

ISBN 82-7682-047-6