

Forsøgslægemidler: fra produktion til deltager

Introduktion

Under klinisk udvikling er de fremstillings- og distributionsfaciliteter, der benyttes til godkendte lægemidler, muligvis ikke egnede til et forsøgslægemiddel (investigational medicinal product, IMP), men det må ikke påvirke kvaliteten af forsøgslægemidlet. Alle lægemidler, både godkendte og til forsøg, skal fremstilles, opbevares og distribueres i overensstemmelse med god fremstillingspraksis (GMP), og visse særlige hensyn skal iagttages for forsøgslægemidler. Det er vigtigt for at sikre, at forsøgslægemidlet kan administreres sikkert til forsøgsparticipanterne.

Fremstilling

Hvor meget forsøgslægemiddel skal der bruges til et klinisk forsøg?

Den mængde lægemiddel i et klinisk forsøg (forsøgslægemiddel), som skal bruges på de enkelte stadier i den kliniske udvikling, varierer:

- Til tidlige kliniske forsøg (fase I) laves der små mængder (f.eks. 5 til 50 g) i laboratoriet.
- Til fase II- og fase III-forsøg fremstilles de større mængder forsøgslægemiddel, der skal bruges i forsøget (100 g til 1 kg), i et produktionsanlæg.

Når et klinisk forsøg er godkendt, skal behovet for forsøgslægemiddel vurderes, og der skal udarbejdes en plan for fremstilling og levering. Forsøgslægemidler kan enten være

helt nye lægemidler eller tidligere godkendte lægemidler, der skal bruges på en anden måde eller testes mod en ny sygdom.

Overvejelser ved fremstilling af lægemidler til kliniske forsøg

Typen af lægemiddel

Forskellige lægemidler produceres på forskellige måder, og nogle **fremstillingsteknikker** kan være mere komplicerede end andre. F.eks.:

- Biologiske lægemidler såsom insulin er produkter fra levende celler eller organismer og "dyrkes" derfor.
- Konventionelle lægemidler er menneskeskabte eller "syntetiske".

Forskellige lægemidler har også forskellig **stabilitet** og **holdbarhed**. Producenterne skal derfor overveje, hvor stor en mængde forsøgslægemiddel der kan laves på én gang, og hvor længe det vil være aktivt. For eksempel skal lægemidler med ringe stabilitet fremstilles i mindre mængder, men oftere. Lægemidlets **form** skal også tages i betragtning. Et lægemiddel kan f.eks. have form af en væske, tablet, kapsel eller opløsning til injektion.

Dosering og beholdning

Det er vigtigt at sikre, at der er en tilstrækkelig stor mængde forsøgslægemiddel til rådighed for et bestemt klinisk forsøg, hvor der er taget højde for eventuelle ændringer i antallet af deltagere, som rekrutteres til forsøget, og for lægemidlets stabilitet. Fejl er ikke bare dyre, de kan også bringe forsøgets gennemførelse og deltagersikkerheden i fare:

- **Et overvurderet behov** betyder, at der produceres for meget lægemiddel, og det medfører spild

(produktionsomkostningerne er høje).

- **Et undervurderet behov** betyder, at der ikke vil være lægemiddel nok til at færdiggøre behandlingsforløbet og fuldføre forsøget.

Emballage

I EU er der regler for emballagen til kliniske forsøgslægemidler (loven bestemmer, hvad der skal trykkes på pakningen). I mange kliniske forsøg skal emballagen også muliggøre "blinding" af forsøgslægemidler. Formålet med blindingsprocessen er at sikre, at deltagere og klinikere ikke ved, om en bestemt deltager får forsøgslægemidlet eller komparatoren (det forsøgslægemiddel, der sammenlignes med). Fremstillingsprocesserne skal sikre, at forsøgslægemidlet og komparatoren fremstår ens, f.eks. med hensyn til farve og smag.

Emballagens design skal overvejes nøje, hvad angår eventuelt fysisk besvær med håndtering, som deltageren i forsøget kan opleve. For eksempel kan "børnesikre" låg på flasker være problematiske for deltagere, der har gigt.

Klinisk forsøgslokalitet

En vigtig overvejelse er, hvor (i hvilket område/hvilken række af lokaliteter) størstedelen af lægemidlet skal bruges. Fremstillerne må beslutte, hvor det er mest fornuftigt at lave forsøgslægemidlet, og hvordan de vil levere det til de kliniske forsøgscentre, enten i et enkelt land eller i en række forskellige lande. De skal også tage de forskellige regler og love vedrørende import af forsøgslægemidler i de forskellige lande i betragtning.

Kvalitetskontrol

Der gælder bestemte regler for produktion og kvalitetskontrol af forsøgslægemidler – for at minimere risikoen for deltagere

som følge af dårlig kvalitetskontrol. I EU skal lægemiddelfremstillere følge GMP-retningslinjerne for godkendte lægemidler og forsøgslægemidler, som omfatter:

- **Kvalitetsstyring:** det system, hvormed en fremstiller kan overvåge kvalitetskontrollen.
- **Personale:** de mennesker, der er involveret i kvalitetskontrolprocessen, skal have passende uddannelse.
- **Lokaler og udstyr:** de bygninger og anlæg, der bruges til at fremstille forsøgslægemidlet, skal være rene og egnede til produktion.
- **Dokumentation:** indsamling og opbevaring af information om lægemidlet og om, hvordan det er produceret.
- **Produktion:** hvordan og under hvilke forhold forsøgslægemidlet faktisk vil blive fremstillet (f.eks. under sterile forhold), og hvordan det vil blive blindet for klinikerne og forsøgsparticipanterne.
- **Kvalitetskontrol:** en proces, hvor der testes stikprøver af forsøgslægemidlet for at sikre, at det fremstilles korrekt og opfylder specifikationerne.
- **Tilbagekaldelser og returneret lægemiddel:** en proces til tilbagekaldelse af et forsøgslægemiddel, hvis der registreres problemer, herunder hvordan ubrugt lægemiddel skal returneres til fremstilleren.
- **Destruktion:** hvordan lagre af forsøgslægemidlet vil blive destrueret.

Distribution

Et forsøgslægemiddel distribueres ofte af:

- fremstilleren
- sponsoren
- en kontraktforskningsorganisation (en virksomhed, der er engageret til at hjælpe sponsoren med at køre det kliniske forsøg).

Distributionen af et forsøgslægemiddel til et klinisk forsøg kan blive vanskeliggjort af behovet for at levere små mængder til flere forskellige klinikker på forskellige lokaliteter. Det kan være nødvendigt at opretholde de samme særlige opbevaringsforhold (f.eks. lave eller konstante temperaturer) gennem hele distributionsprocessen.

Administration af forsøgslægemidler

Lægemidler, der bruges i kliniske forsøg, kan gives til deltagerne i en række forskellige rammer, fra specialiserede kliniske forskningscentre til enheder på offentlige hospitaler og andre sundhedsinstitutioner. Forsøgslægemidler i tablet- eller væskeform gives ofte til deltagerne til at tage med hjem sammen med anvisninger om, hvordan og hvornår de skal tages. Lægemidler, der skal gives til deltagerne som injektion eller infusion, kræver ofte, at deltagerne besøger klinikken.

Sundhedspersonalet skal yde støtte og instruere deltagerne i, hvordan de skal tage lægemidlet, og hvordan det skal opbevares hjemme, og give dem eventuelle yderligere oplysninger for at sikre, at deltagerne kan tage lægemidlet på den tilsigtede måde.

Nogle lægemidler, der bruges i kliniske forsøg, kan have bivirkninger, som kan klares ved at bruge "redningsmedicin", som deltageren får udleveret ud over forsøgslægemidlet. Sundhedspersonalet har ansvaret for at sikre, at deltagerne forstår, hvornår og hvordan de skal tage redningsmedicin, hvis det bliver nødvendigt. Deltagerne skal ofte rapportere tilbage til sundhedspersonalet om, hvornår og hvor ofte de har været nødt til at bruge redningsbehandling. Derfor er det vigtigt, at de bliver ordentlig informeret om, hvordan de skal registrere dette.

Det er et vigtigt led i sikring af behandlingsoverholdelse i det kliniske forsøgsforløb, at deltagerne oplyses om det forsøgslægemiddel, de tager, herunder hvornår og hvordan det

skal tages, samt hvordan det skal opbevares.

References

European Commission (2017). *EudraLex – Volume 4 – Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines* Retrieved 12 July, 2021, from https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en

A2-4.25.1-V1.0