

# Klinisk legemiddelutvikling i farmasøytisk industri

## – fokus på kvalitet, kompetanse og kostnadseffektivitet

### TEKST:

Tove Karlsrud, Novartis Norge AS, Britt Olaussen, Weifa AS og Kari Sveen, Medinnova AS, e-post: [tove.karlsrud@novartis.com](mailto:tove.karlsrud@novartis.com)

### SAMMENDRAG

Det tar i gjennomsnitt ti til femten år å utvikle et nytt legemiddel, og kostnadene kan beløpe seg til flere milliarder kroner. Klinisk legemiddelutvikling er det mest ressurs- og tidskrevende trinn i utviklingen. Omfattende kvalitetsstandarder (Good Clinical Practice; GCP) sikrer pasienters sikkerhet og rettigheter, samt sikrer valide data. De enkelte kliniske studier er forankret i en klinisk utviklingsplan og gjennomføres i henhold til individuelle studieprotokoller. I studiens planleggings- og gjennomføringsfase jobber personell fra farmasøytisk industri nært sammen med utprøvere og annet personell på utprøvningscenteret for å sikre høy kvalitet og kostnadseffektiv fremdrift.

En klinisk studie er et prosjekt og må styres og drives i henhold til gode prinsipper for prosjektstyring-/organisering. God planlegging er essensielt, og det er også balansering av faktorene kvalitets-sikring, kostnader og tid. Etter at den kliniske studien er praktisk gjennomført, behandles alle data statistisk i henhold til en forutbestemt plan, og det utarbeides en omfattende studierapport samt en vitenskaplig publikasjon.

En klar trend de siste årene er at klinisk legemiddelutvikling i mindre grad utføres i høykostnadsland og i små land. For at Norge fortsatt skal være et attraktivt sted å gjennomføre kliniske studier for farmasøytisk industri vil det være av avgjørende betydning at det legges til rette for dette, både fra legemiddel-/helsemyndighetenes side og ved at denne type forskning prioriteres og verdsettes hos helseforetakene/sykehusene.

### BAKGRUNN OG HENSIKT

Basis for et nytt legemiddel kan ha sitt utspring fra grunnforskning, være basert

### HOVEDBUDSKAP

Utvikling av nye originallegemidler krever ti til femten år og mange milliarder kroner. Kvalitet, kompetanse og kostnadseffektivitet er elementer som må balanseres gjennom denne utviklingen.

Klinisk legemiddelutvikling krever spisskompetanse innen klinisk forskning og prosjektorganisering, og gir involverte parter betydelig læringseffekt.

Færre kliniske utprøvinger gjøres nå i Norge enn tidligere. Viktig for vårt legemiddelmiljø at industrien, myndighetene og forskningsmiljøene samarbeider om å sikre og styrke denne aktiviteten.

på en innovativ idé og/eller være resultat av systematisk forskning i industrielle miljøer. Uansett må det gjennom et langt og omfattende utviklingsprogram som strekker seg over flere år. Det tar i gjennomsnitt ti til femten år å utvikle et medikament og kostnadene kan beløpe seg til flere milliarder kroner. Utviklingen må skje i samsvar med internasjonalt og nasjonalt regelverk og krever en grundig dokumentasjonsprosess. Klinisk utprøving er det mest omfattende og mest ressurs-, tids- og kostnadskrevende trinnet i utvikling og dokumentasjon av et nytt legemiddel. På grunn av begrenset patenttid/tid for markedseksklusivitet er tiden frem mot markedsføringstillatelse for et medikament en svært kritisk faktor. En av hovedutfordringene er derfor å gjennomføre det kliniske utviklingsprogrammet innenfor akseptabel tidsperiode og tilgjengelig budsjett uten at det går på bekostning av kvalitet eller grad av risiko.

Positive resultater (positivt risiko/nytteforhold) fra et adekvat oppbygd klinisk studieprogram (klinisk fase I, II og III-studi-

er) av høy vitenskapelig kvalitet er helt avgjørende for at et nytt legemiddel skal kunne få markedsføringstillatelse og bli gjort tilgjengelig for pasienter. Ofte vil det være aktuelt – i noen tilfeller også nødvendig – å gjøre ytterligere kliniske studier (klinisk fase IV) etter at legemiddelet er kommet på markedet.

Klinisk utprøving av nye legemidler gjøres nesten alltid i regi av farmasøytisk industri, eller – for biologiske produkter – også i regi av bioteknologisk industri. I denne artikkelen vil vi belyse hvordan klinisk legemiddelutvikling i farmasøytisk industri utføres og hva som er de viktigste prosesser og utfordringer i dagens situasjon.

### PROSESS OG METODER

#### Planlegging

Når preklinisk dokumentasjon viser at et nytt legemiddel ser ut til å kunne være effektivt og sikkert, og det er bekreftet at det foreligger et medisinsk behov, utarbeides gjerne en klinisk utprøvningsplan for videre uttesting i mennesker. Denne planen utarbeides sentralt i firmaet, i samarbeid mellom den kliniske forskningsavdelingen og interne og eksterne medisinske eksperter. I de senere år er det også blitt mer og mer vanlig å innhente vitenskapelige råd («Scientific Advice») fra sentrale legemiddelmyndigheter før den endelige kliniske utviklingsplanen godkjennes av firmaets ledelse.

Den kliniske utviklingsplanen for det aktuelle produkt bør alltid være forankret i en overordnet produktutviklingsstrategi – eller for produkter på markedet, en livs-syklusstrategi for produktet. Hvilke indikasjon og/eller hvilke produkttegnaker man ønsker å dokumentere må defineres så eksakt som mulig. Aller helst bør man også definere en såkalt «Target Product Profile» (ønsket produktprofil), gjerne med flere scenarier. Hvilke forutsetninger som er lagt til grunn, for eksempel differensier-

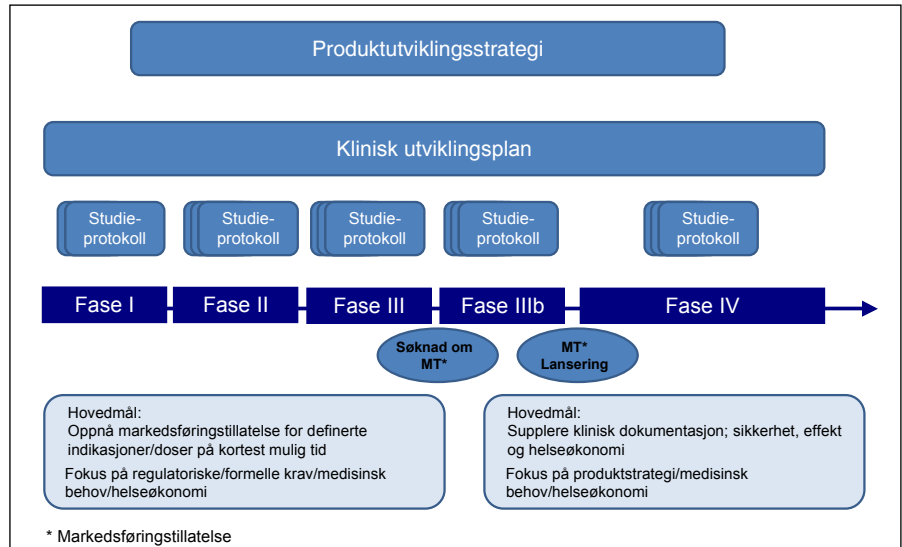
ing i forhold til konkurrerende legemidler, må komme klart frem i denne profilen.

Den planlagte utviklingsplanen bør være såpass detaljert og presist skrevet at man lett kan få en oversikt over studiene som inngår i planen (gjennomførte og planlagte), inkludert klinisk fase, studie-design, doseringsregime og endepunkter (minimum primært endepunkt). Videre bør hovedkriteriene for pasientinkludering, antall pasienter og antall sentra (foreløpig estimat for studier frem i tid), sammenlikningsprodukt (eventuelt alternativer), tidspunkt for første pasient inn / siste pasient ut, databaselukking og klinisk studie-rapport fremgå. Man bør også summarisk presentere de mest kritiske faktorer for suksess og risiko, sammen med forslag til strategi for risikohåndtering og alternative planer. For å unngå forsinkelser og misforståelser internt, er det selvsagt viktig å sikre innspill og støtte for den kliniske utviklingsplanen fra alle relevante funksjoner som regulatorisk, markedsføring, patent og finans.

Den kliniske utviklingsplanen har en trinnvis utvikling (1) og må justeres underveis basert på en grundig vurdering av oppnådde studieresultater etter hvert som de foreligger. Det er selvsagt også viktig å følge med på resultater fra eventuelle konkurrenters kliniske studier innenfor tilsvarende indikasjon; disse kan influere utviklingsplanen og i noen tilfeller også den kliniske strategien for produktet.

Studier i utviklingsplanen som inngår i søknad om markedsføringstillatelse etterfølges ofte av til dels svært omfattende studier også etter markedsføringstillatelse. Dette kan være studier for å komplettere effekt/bivirkningsstudier (ikke sjelden også med helseøkonomiske endepunkter) eller for å dokumentere flere indikasjoner (figur 1). Videre er såkalte risikohåndteringsplaner blitt obligatorisk for alle nye legemidler (2). En risikohåndteringsplan beskriver identifisert og potensiell risiko av det aktuelle legemiddel. Dette utgjør grunnlaget for en plan for «pharmacovigilance» (bivirkningsovervåking) og risikominimeringsaktiviteter, som for eksempel kan være ytterligere kliniske studier.

Mens den kliniske utviklingsplanen definerer hvilke studier som bør gjøres, pasientkategorier og indikasjoner, gir studieprotokollen for den enkelte studie en mer detaljert beskrivelse av hvilke pasienter som skal inkluderes (spesifikke inklusjons- og eksklusjonskriterier), grunnlag for antall pasienter, hvilke endepunkter som inngår, hvilke undersøkelser som skal



Figur 1. Klinisk legemiddelutvikling – en trinnvis prosess.

gjøres, hvilke statistiske metoder som skal benyttes, hvordan datahåndteringen vil bli gjort m.m.

### Gjennomføring

Studieprotokollen er utgangspunktet for gjennomføringsfasen. Firmaets kliniske prosjektleder er den som trekker i trådene. Første punkt er valg av studiesentre, og her er det viktig at det gjøres en grundig jobb for å sikre at studiepersonell (leger, studiesykepleiere m.fl.) har relevant kompetanse, de rette pasientene samt tid og interesse av å delta. Alle som skal bidra (utprøvere, apotek, laboratorium, radiologi m.m.) må involveres og få vite hva de skal gjøre, og utprøvers overordnede (hvor dette er relevant) må samtykke i at studien skal gjennomføres hos dem. Det må inngås en skriftlig kontrakt med studiesenteret om økonomiske forhold, tidsaspekter og forpliktelser for øvrig for partene. For å spare tid, går dette ofte parallelt med søknader til myndigheter og etikkomité. Alle godkjenninger og avtaler må være på plass før studien kan starte.

På dette tidspunktet må alt det praktiske organiseres; blant annet merking og levering av studielegemiddel, «Case Report Form/CRF» (pasientskjemaer), instruksjer og opplæring. En sentral del av gjennomføringen av en klinisk studie er monitorering, som består i å følge fremdriften av den kliniske studien og sikre at studien gjennomføres i samsvar med protokoll og regulatoriske krav, Good Clinical Practice/GCP og firmaets standard operasjonsprosedyrer («SOPer»). Monitoreringen skal sikre at lover og regler samt protokollen følges, at CRFen fylles ut riktig,

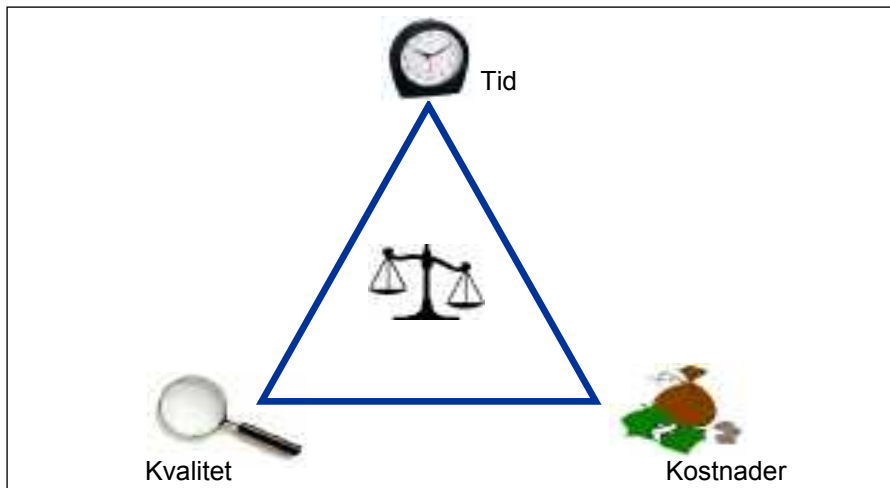
at rutiner følges og at feil identifiseres og rettes opp så raskt som mulig. Det er derfor viktig at første monitoreringsbesøk finner sted kort tid etter at første pasient er inkludert i studien. Tett kontakt og dialog mellom monitor og senteret er også viktig for å holde motivasjonen og rekrutteringstakten oppe.

Underveis må også opplysninger i CRFen (enten elektronisk eller i papirform) sjekkes mot kildedokumentasjon (for eksempel pasientjournalen). Data bør samles kontinuerlig i firmaets database, der data sjekkes slik at eventuelle spørsmål kan stilles fortløpende og nødvendige korrigeringer foretas. Når alle data er samlet inn og bekreftet korrekte kan databasen lukkes, og den endelige statistiske bearbeidelsen kan starte.

### Rapportering og publisering

En detaljert rapport er et viktig sluttprodukt fra en klinisk studie og inngår i basisdokumentasjonen overfor helsemyndighetene. Rapporten skal beskrive hva som er gjort, eventuelle avvik fra det som var planlagt med begrunnelse og detaljert presentasjon og diskusjon av alle funn i studien. Resultatene kan også gjøres kjent via databaser, for eksempel International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations Clinical Trials Portal ([www.ifpma.org/clinical-trials](http://www.ifpma.org/clinical-trials)).

Det andre viktige sluttproduktet fra en klinisk studie er en publikasjon. I multisenterstudier er det ofte en publikasjonskomité som utarbeider artikkelen på vegne av alle sentrene som har deltatt i studien. For at studier skal bli akseptert for publisering i anerkjente vitenskapelige medisinske tids-



**Figur 2.** Tid, kostnader og kvalitet – kritiske elementer som er gjennomgående og må balanseres gjennom hele gjennomføring av prosjektet.

skrifter må de ved oppstart bli registrert i offentlig tilgjengelig database, som for eksempel [www.ClinicalTrial.gov](http://www.ClinicalTrial.gov).

### Prosjektorganisering og kritiske suksessfaktorer

Enhver klinisk studie er et prosjekt i seg selv og må følgelig styres og drives som et prosjekt; arbeidet/opp-gaven som skal gjennomføres innenfor en spesiell tidsperiode, vil kreve at medarbeidere med ulik kompetanse og ulike roller må samarbeide om å oppnå definerte mål for prosjektet. Som regel vil studien være et delprosjekt av et hovedprosjekt – registreringsdokumentasjonen – som skal danne grunnlaget for søknad om markedsføringstillatelse for et nytt legemiddel eller en ny indikasjon for et eksisterende legemiddel.

God planlegging er en forutsetning for at prosjektet (i dette tilfellet den kliniske studien) skal kunne lykkes. Planleggingsfasen er i praksis alltid en utfordring, spesielt fordi det alltid vil være et sterkt press på den kliniske prosjektledelsen om å komme raskest mulig i gang. Dette betyr at det allerede i planleggingsfasen er viktig å ha den nødvendige kompetanse og evne til å kunne balansere elementene tid, kostnader og kvalitet – elementer som er gjennomgående og kritiske og må balanseres gjennom hele gjennomføring av prosjektet (figur 2). Man vil sjelden (eller aldri) få til rådighet så mye tid eller ressurser som man ønsker. Derfor er det desto viktigere at man gjør planleggingen så godt man kan under de gitte rammebetingelser, inklusive identifisering av de viktigste suksess- og risikofaktorer. Det er i planleggingsfasen man må legge til rette for å maksimere muligheten for suksess og

minimere risiko, inkludert å planlegge for hvordan man skal møte og håndtere forhold og hendelser underveis som vil kunne påvirke sannsynlighet for suksess.

Den planlagte utviklingsplanen vil danne grunnlaget for ressurs- og budsjettestimater samt tidsplan for gjennomføring – per studie og totalt.

Å være prosjektleder for et klinisk utprøvningsprogram eller en klinisk studie er spennende og krevende. Faglig innsikt og kunnskap om det aktuelle medisinske område og det aktuelle legemiddel under utvikling er viktig, og man vil ha mulighet for å konsultere ekspertise internt (spesielt produktspesifikt) og eksternt (for eksempel medisinske eksperter innenfor området) på ethvert tidspunkt. Like krevende og utfordrende kan det være å få til et godt og kostnadseffektivt samarbeid (internt og eksternt) i prosjektet gjennom alle dets faser. Ofte vil entusiasmen og motivasjonen være stor i planleggings- og startfasen for deretter å svekkes betraktelig hvis det oppstår uventede problemer. Det er viktig at man identifiserer potensielle problemer og proaktivt fokuserer på å forebygge dem og finne løsninger.

En forutsetning for å lykkes er at alle prosjektmedarbeiderne (monitorer etc.) er tilstrekkelig opplært i prosjektet, forstår hva som forventes på individnivå og at det er full forståelse og aksept for mål, tidsplaner, kvalitetskrav og kostnadsrammer. «Kick off»-møte for alle prosjektmedlemmer, hvor alle ovennevnte aspekter er inkorporert i agendaen, kan ikke overvurderes. Tiden og kostnadene forbundet ved dette må ses på som en investering i prosjektet/studien.

For multisenter studier (særlig multi-

nasjonale) bør det i tillegg til lokale oppstartmøter også avholdes et «kick-off»-møte for alle utprøvere og andre nøkkelpersoner (for eksempel studiesykepleiere). I disse møtene er det essensielt å få frem hva som forventes av de ulike aktører, diskutere potensielle problemer/utfordringer og hvordan forebygge/håndtere slike samt sikre forståelse for hva den oppsatte tidsplan innebærer for det aktuelle senter med hensyn til pasientrekruttering. Å sikre teamdannelse/felles opplæring/protokollforståelse samt å kunne maksimalt motivere utprøverne vil være en kritisk suksessfaktor. Den enkelte utprøver må bli oppmerksom på sin viktige rolle i studien og får muligheten til å styrke sitt nettverk med andre utprøvere.

*Optimal organisering* av en klinisk studie på sykehus, eventuelt i legepraksis, er en annen kritisk suksessfaktor for en vellykket gjennomføring av studien. Også her er det samarbeid det handler om, og det er viktig at ikke bare utprøver blir kontaktet, men også andre enheter som blir involvert (studiesykepleier, laboratorium, apotek m.m.). Alle må vite hva de skal bidra med og bekrefte at de har kapasitet til dette. Det må dessuten utarbeides et budsjett for det merarbeid studien medfører for de forskjellige enhetene og en kontrakt inngås om betaling for dette. I Norge har de store sykehusene egne enheter (Medinnova AS, Sintef Helse, Innovest, TTO Nord, Stavanger Helseforskning osv.) som inngår kontrakt med industrien og som også tar seg av avtale med de forskjellige avdelingene på sykehuset som blir involvert.

Det er en økende tendens til at farmasøytisk industri i større grad enn tidligere kjøper tjenester fra såkalte «Contract Research Organisations» (CROer) for kliniske studier. De store farmasøytiske firmaene bruker først og fremst CROer til monitorering, mens små og mellomstore bedrifter som regel vil samarbeide med CROer i større deler av en klinisk studie, inkl. utarbeidelse av essensielle dokumenter, valg av sentra, innhenting av godkjennelser, monitorering, datahåndtering og biostatistikk. Dette medfører at prosjektteamet kan bestå av mange personer fra det aktuelle CRO (gjærne flere enn fra sponsor), og det operative arbeidet vil i det vesentlige bli utført av CRO-personell. Bruk av CRO har sine fordeler og ulemper og kan by på mange utfordringer. For å sikre et kostnadseffektivt samarbeid, høy kvalitet og kompetent personell er det essensielt at

man som oppdragsgiver spesifiserer sine krav omhyggelig og sikrer en så god og detaljert kontrakt som mulig.

### Kvalitetssikring

Som tidligere nevnt er klinisk legemiddelutvikling et meget gjennomregulert område med Helsinkideklarasjonen (4) og Good Clinical Practice/GCP (3) som hovedfundament. Studiene foregår innenfor rammen av en rekke lover og regler fra nasjonale og internasjonale myndigheter (4–8) og krever kompetanse på mange felt (medisin, farmakologi, forskningsmetodologi, statistikk, regelverk etc.).

Hver enkelt klinisk studie må godkjennes av nasjonale myndigheter og etikkomité før den kan starte, i tillegg til klarering internt i den institusjon som skal utføre studien. De som står ansvarlig for studien (sponsor og utprøver) har ansvaret for at alle godkjenninger foreligger, og også for kvaliteten på gjennomføringen.

For å sikre at man imøtekommer de forskjellige regler og krav, og gjør dette på en strukturert og rasjonell måte tilpasset firmaets arbeidsmetoder, lager farmasøytisk industri seg et sett med standard operasjonsprosedyrer (SOPer) som de ansatte drilles i. Disse er mer eller mindre detaljerte prosedyrer som man må følge, og som er ment å sikre kvaliteten på det arbeid som gjøres. Underveis vil kvaliteten sjekkes av monitor og også i form av audit (internrevisjon) fra firmaets egne kvalitetssikringsmedarbeidere. I noen tilfeller utfører også helsemyndighetene inspeksjoner for å sjekke at rutiner og regelverk er fulgt.

Kvalitet (medisinske og vitenskapelige aspekter samt GCP generelt) må alltid være i fokus slik at pasientenes sikkerhet og rettigheter sikres, samt at de resultatene myndigheter og helsevesen senere skal basere sine terapivalg på er til å stole på.

### NOEN REFLEKSJONER

For at nye legemidler skal komme pasientene til gode, er det helt nødvendig at det utføres kliniske studier av høy kvalitet. Tendensen er nå at farmasøytisk industri legger mer og mer av studiene til nye geografiske områder og/eller kun til store land. Dette har medført at det er blitt færre studier i Norge de senere år (1), og flere farmasøytiske firmaer har som en konsekvens av dette hatt en sterk nedbemanning av sine kliniske utviklingsavdelinger i Norge. Hvis man skal lykkes med å snu denne utvikling, må myndighetene sørge for gode rammebetingelser (spesielt tatt i betraktning at Norge er et lite land med

relativt begrenset pasientgrunnlag for rask inklusjon i kliniske studier og av begrenset markedsmessig betydning) og helsevesenet må bidra med sin kompetanse og sin tid (gi prioritet og incentiver for deltakelse i studier initiert av farmasøytisk industri). Industrien bør på sin side ta ansvar for å sikre et variert og representativt pasientgrunnlag i sitt kliniske utviklingsprogram og dokumentasjon.

Forskning er en av helsevesenets sentrale oppgaver. Ved å delta i klinisk utprøving organisert av industrien opparbeider legen og de øvrige involverte seg kompetanse som kan nyttiggjøres ved egeninitiert klinisk forskning i helseforetakene, noe som er helt vesentlig for kvalitetsforbedringer og videreutvikling av behandlingsregimer. Deltakelse i forskning bidrar til et sterkere faglig miljø og skaper ringvirkninger i form av bedre pasientbehandling.

Kostnadene ved klinisk utprøving av nye legemidler som ledd i firmaets utviklingsarbeid belastes ikke helsebudsjettene. Det merarbeid en klinisk utprøving for industrien medfører, for eksempel tid til administrativt arbeid, ekstra undersøkelser, ekstra analyser, ekstra pasientreiser osv. vil industrien betale for.

Pasienter som deltar i kliniske studier får veldig god oppfølging og mulighet for nye og bedre behandlingsregimer. Innen eksempelvis kreftbehandling er utprøvende behandling i forbindelse med utvikling av nye legemidler en kjærkommen mulighet, en mulighet vi må beholde også for norske pasienter.

Etter hvert som den medisinske utviklingen går i retning av mer spesialisert behandling og individuell terapi, burde Norge – med sin velutbygde infrastruktur i helsevesenet og høye kompetanse innenfor flere medisinske områder – også i fremtiden kunne være et attraktivt land for farmasøytisk industri å legge sine forskningsaktiviteter til. Men dette vil ikke skje uten at forholdene legges til rette fra alle involverte parter.

Planlegging og gjennomføring av kliniske studier er som omtalt typisk prosjekt- og teamarbeid, og krever at alle involverte har kompetanse i det de skal utføre. Farmasøytens brede utdanning, kompetanse og kvalitetsbevissthet gjør at man kan være særdeles velegnet for klinisk legemiddelforskning. Det er ikke uten grunn at farmasøytter derfor er attraktive medarbeidere både som prosjektledere og kliniske monitorer i farmasøytisk industri i Norge.

### KONKLUSJON

Klinisk legemiddelutvikling er en viktig og nødvendig forskningsaktivitet som legger grunnlaget for nye og bedre behandlingsmetoder til nytte for pasienter og helsevesen. Denne forskningen er nødvendig for at industrien skal kunne få frem nye produkter, den gir pasienter mulighet til å prøve ny behandling tidlig og den bidrar til nyttig forskningsaktivitet og kompetanse i helsevesenet. Det er derfor en virksomhet som det bør være i alles interesse at beholdes og gjerne styrkes. Klinisk legemiddelutvikling representerer også et interessant arbeidsfelt der farmasøytens brede kompetanse, så vel som profesjonens spisskompetanse på legemidler, kan utnyttes på en veldig god måte.

*Oppgitte interessekonflikter: Ingen*

### REFERANSER

1. Legemiddelverket, [www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no) (søkedato 25. august 2010)
2. The European Medicines Agency's (EMA's) Guideline on Risk Management Systems for Medicinal Products for Human Use (14 November 2005), <http://web.invima.gov.co/portal/documents/BVSalud/IVC/anexo5e/meagrmsmp.pdf>
3. Note for Guidance on Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95), [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002874.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002874.pdf)
4. Helsinkideklarasjonen. Ethiske prinsipper for medisinsk forskning som omfatter mennesker. Erklæring vedtatt av World Medical Association Assembly i Helsinki, Finland, i 1964 med senere revisjoner. (Sist revidert oktober 2008); <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>
5. EudraLex – Volume 10 Clinical trials guidelines; <http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/>
6. Clinical Trials Directive (2001/20/EC); <http://www.eortc.be/Services/Doc/clinical-EU-directive-04-April-01.pdf>
7. Forskrift om klinisk utprøving av legemidler til mennesker 2009-10-30-1321; <http://www.lovdata.no/for/sf/ho/xo-20091030-1321.html>
8. Lov om behandling av personopplysninger (Personopplysningsloven) 2000-04-14 nr.31; <http://www.lovdata.no/all/nl-20000414-031.html>

Manuskriptet ble mottatt 2. september 2010 og godkjent 8. november 2010.

*Engelsk sammendrag finns på:  
[www.farmatid.no/id/4243](http://www.farmatid.no/id/4243)*