

Mere papir – mindre forskning?

Klinisk assistent Ismail Gögenur &
professor Jacob Rosenberg

Amtssygehuset i Gentofte, Kirurgisk-gastroenterologisk Afdeling D

Efter vedtagelse af et EU-direktiv [1] for *good clinical practice* (GCP) blev det vedtaget ved lov, at alle kliniske forsøg der ansøges om efter den 1. maj 2004, og der involverer lægemidler, skal leve op til direktivet. Disse GCP-retningslinjer er primært udarbejdet i et samarbejde mellem medicinalindustrien og sundhedsmyndighederne. I sin enkelthed går retningslinjerne ud på at sikre rettighederne og sikkerheden for forsøgspersoner og patienter, og at data, der opnås i disse kliniske studier, er pålidelige. Der er utvivlsomt betydelige fordele ved formelle og standardiserede krav for forsøg, der involverer patienter og lægemidler, men implementeringen af loven har også medført en betydelig øget administrativ byrde for den kliniske forsker, der iværksætter sit eget forsøg. En byrde, der ikke pr. automatik medfører hverken øget sikkerhed for patienten eller for pålideligheden af data. Der er bekymring for, om denne administrative byrde vil resultere i, at de lægeinitierede studier (studier, der ikke er initierede af medicinalindustrien med henblik på godkendelse af et lægemiddel) vil aftage i antal og kvalitet, da meget tid vil gå med administrative opgaver [2-4].

Kliniske problemstillinger kan belyses fra et kontinuum af metoder, der spænder fra kasuistikken, hvori man belyser en ny interessant problemstilling, til de større, kliniske studier med lægemiddelintervention. Da kravene også spænder vidt fra samtykke fra en enkeltperson om, at vedkommendes bilde må publiceres i et medicinsk tidsskrift, til registrering i internationale databaser og inspektion fra myndigheder, er der god grund til at sætte sig ind i lovgivningen på dette område. Formålet med denne statusartikel er at give en basal indføring i de krav, der p.t. er gældende, når man som læge skal i gang med et forskningsprojekt.

Retrospektive studier

Er der tale om en retrospektiv opgørelse af journaldata, er der ingen lovmæssige krav, ud over rapportering til Datatilsynet (hvis der oprettes et register med personhenførbare data) [5]. Drejer det sig om forsøg, hvori der indgår tidligere indhentet biologisk materiale såsom cellelinjer eller væv, skal der indhentes tilladelse fra den lokale videnskabetiske komité (VEK). Efter en konkret vurdering kan VEK lempe kravene til samtykke fra patienten, hvis det vurderes, at analysen af det biologiske materiale ikke vil medføre nogen ulempe for patienten. Dog kan patienter, der lader sig registrere i Vævsan-

vendelighedsregisteret forhindre, at det biologiske materiale, de har afgivet, anvendes til andet end forhold, der har direkte at gøre med deres eget helbred [6].

Prospektive studier uden anvendelse af lægemiddelintervention

Drejer det sig om spørgeskemaundersøgelser eller registerforskningsundersøgelser, hvori der ikke indgår menneskeligt biologisk materiale, skal det ikke rapporteres til andre instanser end Datatilsynet. Ved interviewundersøgelser, hvor hensigten er at ændre patientens adfærd, skal der søges tilladelse fra VEK. Et prospektivt studie, hvori der valideres en non-invasiv intervention, der ikke medfører nogen form for risiko for forsøgspersonen/patienten, skal ikke anmeldes til VEK. Er der tvivl om, hvorvidt interventionen medfører nogen risiko, anbefales det at dette konfereres skriftligt med VEK. Et prospektivt studie, hvori der indgår et lægemiddel, som er en del af den gængse behandling af en bestemt lidelse (i henhold til markedsføringstilladelsen for det givne stof), og hvor beslutningen om behandling er utvetydigt adskilt fra beslutningen om at inkludere patienten i undersøgelsen, skal ikke anmeldes til Lægemiddelstyrelsen. Her er det altså primært epidemiologiske metoder, der anvendes i forskningen. Patienten udsættes ikke for en selvstændig risiko ved at deltage i undersøgelsen, og det primære formål med at give lægemidlet er behandling.

Kvalitetssikringsundersøgelser eller kvalitetsudviklingsundersøgelser, hvori det tilsigtes at effektivisere en procedure på en afdeling, skal ikke meldes til VEK. Ved test af nyt apparatur eller nye operationsmetoder (eksempelvis test af nye osteosyntesematerialer, mècher etc.) skal der indhentes tilladelse fra VEK. Efter den 1. juli 2005 er der fra International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) stillet krav om registrering i en international offentlig database, før et studie, hvori der indgår en kontrolgruppe, kan antages til publikation i et af de tidsskrifter, der indgår i ICMJE [7] (se senere).

Prospektive studier med anvendelse af lægemiddelintervention

Alle studier, hvori der indgår lægemiddelintervention, skal rapporteres til Datatilsynet, den regionale VEK og Lægemiddelstyrelsen (med ovennævnte undtagelse). Fra den 1. maj 2004 er der desuden lovkrav om, at alle kliniske lægemiddelforsøg skal leve op til GCP.

Anmeldelse til Datatilsynet

I enhver form for opgørelse, hvor der oprettes en database/et register med følsomme personhenførbare data (sundhedsoplysninger betragtes altid som følsomme), er der lovmæssige

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

krav om, at dette rapporteres til Datatilsynet. Detaljeret information om lovgivningen på dette område og om, hvordan forsøg anmeldes, kan findes på Datatilsynets hjemmeside [5]. Kravet om rapportering til datatilsynet er ens, uanset om det drejer sig om raske forsøgspersoner eller patienter på en afdeling. Registrering og ansøgning foregår online og er relativ simpel.

Anmeldelse til videnskabsetisk komité

Fra den 1. oktober 2005 foregår anmeldelse til VEK online [8]. Forsøget skal anmeldes til den lokale VEK i den region, hvor den primære investigator har adresse. Ved nationale multicenterstudier er det den koordinerende hovedansvarlige investigators adresse, der skal bruges. Hvis det drejer sig om et internationalt multicenterprojekt, skal det også anmeldes i Danmark, hvis en del af projektet finder sted her. VEK skal have behandlet ansøgningen inden for 60 arbejdsdage. Er der kommentarer til protokollen, der kræver yderligere afklaring, går »uret i stå«, og sagen genoptages, når svaret er modtaget. Detaljeret vejledning om anmeldelsesproceduren og lovgivningen på dette område kan findes på Den Centrale Videnskabsetiske Komité's hjemmeside [8]. Her kan man også finde vejledninger til udfærdigelse af forsøgsprotokol, fortrykte eksemplarer af samtykkeerklæring og tillæg til deltagerinformation »Dine rettigheder som forsøgsperson i et biomedicinsk forskningsprojekt« udarbejdet af Den Centrale Videnskabsetiske Komité.

Anmeldelse til Lægemiddelstyrelsen

Alle kliniske forsøg, der involverer undersøgelse af lægemidler, skal anmeldes til Lægemiddelstyrelsen af den overordnede ansvarlige for forsøget. Lægemidler defineres i lægemiddellovens § 1, stk. 1, som »varer, der er bestemt til at tilføres mennesker eller dyr for at forebygge, erkende, lindre, behandle eller helbrede sygdom, sygdomssymptomer og smerter eller for at påvirke legemsfunktioner« - dvs. både registrerede og ikkeregistrerede præparater.

European Medicines Agency (EMA) har for alle kliniske forsøg med lægemidler i EU udarbejdet en database, der hedder EudraCT (Community Clinical Trials database) [9]. Enhver ansøgning om et klinisk forsøg med lægemidler skal foregå via denne database. Ansøgningsproceduren er omfattende og foregår online i flere etaper. Den nødvendige dokumentation, der skal foreligge, før en ansøgning kan gennemføres, er endnu mere omfattende. Omhandler forsøget et lægemiddel, der er registreret, kan man nøjes med at referere til produktresuméet (Summary of Product Characteristics (SmPC)) for det aktuelle stof. Vil man undersøge et eksisterende stof, der er registreret og markedsført, men med en ny indikation, skal man lave et tillæg til dette stofs SmPC, hvor detaljeret dokumentation for sikkerhed og indikation skal foreligge. Er man så uheldig, at det drejer sig om et nyt stof, der ikke er registreret, har man ansvar for at lave en *investigational medical product dossier* (IMPD). Dette dokument skal in-

deholde en detaljeret redegørelse for al tilgængelig forskning på området vedrørende stoffets toksikologi, farmakokinetik, farmakodynamik, dyreeksperimentelle studier og studier med mennesker. Der skal yderligere foreligge dokumentation for, at det firma eller laboratorium, der leverer medicinen, er autoriseret til at producere denne medicin, og at stedet lever op til *good manufacturing practice* (GMP). Den hovedansvarlige for ansøgningsprocessen er sponsoren for forsøget. Sponsoren er ikke nødvendigvis den, der betaler, men den, som er lovmæssigt ansvarlig for, at forsøget lever op til GCP, og det er derfor også den person, der har et retsansvar. Detaljeret information om lovmæssige krav og vejledning i ansøgningsproceduren kan findes på Lægemiddelstyrelsen's hjemmeside og EMA's hjemmeside [9]. Lægemiddelstyrelsen har pligt til at behandle ansøgninger om tilladelse til kliniske forsøg inden for 60 arbejdsdage.

GCP-enheden

Som nævnt er der pr. 1. maj 2004 stillet krav om, at alle kliniske forsøg, hvori der indgår lægemidler, lever op til GCP. I Danmark er der tre offentlige GCP-enheder, der er tilknyttet henholdsvis Københavns Universitetshospital, Århus Universitetshospital og Odense Universitetshospital [10]. De tilknyttede universitetssygehuse kan få gratis vejledning fra den respektive GCP-enhed, så længe arbejdsindsatsen fra GCP-enheden er på under 100 arbejdstimer pr. projekt. GCP-enhedens overordnede rolle er at sørge for vejledning til og en systematisk gennemgang af forsøgsrelaterede aktiviteter og dokumenter, således at GCP-kravene opfyldes. GCP-enheden vil ikke kun kunne vejlede i anmeldelsesprocedurer, men også i udformning af en forsøgsprotokol og hertil hørende dokumenter (samtykkeerklæring, fuldmagtserklæring og deltagerinformation). Når kontrakt med GCP-enheden er opnået, vil den være med i initiering af forsøget, hvorunder sikring af at ansvarsfordeling i forbindelse med forsøgsrelaterede opgaver er dokumenteret, samt at øvrige formaliteter og procedurer i forbindelse med studiet er i orden (samarbejdskontrakter med lægemiddelleverandør, *standard operation procedures* (SOP) for forsøgsrelaterede opgaver etc.). Efterfølgende monitorering vil indebære en systematisk gennemgang af patientskemaer (*case report forms* (CRF)), kilde-dataverifikation, sikring af korrekt håndtering af forsøgsmedicinen og sikring af bivirkningsrapportering. Afslutningsvis bliver databehandlingen gennemgået, og der bliver sikret en korrekt arkivering af forsøgsrelaterede dokumenter (Tabel 1).

Registrering hos andre instanser

Offentlige internationale databaser

For alle kliniske forsøg, der initieres efter den 1. juli 2005, og hvor der prospektivt rekrutteres mennesker til vurdering af en lægelig intervention, og der indgår en kontrolgruppe, kræves der fra ICMJE, at forsøget registreres i en offentlig tilgængelig database [7]. Begrebet »lægelig intervention« inkluderer læge-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Tabel 1. Oversigt over forskellige instanser/regelsæt, der skal involveres ved kliniske forsøg.

	Afdelingsledelse	Data-tilsynet	Viden-skabsetisk komité	Læge-middel-styrelsen	Good clinical practice	CTG/ISRCTN	Regionale databaser
Retrospektivt studie uden biologisk materiale	x	x	–	–	–	–	(x)
Retrospektivt studie med biologisk materiale	x	x	x	–	–	–	(x)
Prospektivt studie uden lægemiddel, uden kontrolgruppe, uden risiko for forsøgspersonen/patienten ^a	x	x	–	–	–	–	(x)
Prospektivt studie uden lægemiddel, uden kontrolgruppe	x	x	x	–	–	–	(x)
Prospektivt studie uden lægemiddel, med kontrolgruppe	x	x	x	–	–	x	(x)
<i>Prospektivt studie med lægemiddelintervention</i>							
Fase I-studie (oftest raske forsøgspersoner, afklaring af et stofs toksikologi, farmakokinetik og farmakodynamik)	x	x	x	x	x	–	(x)
<i>Prospektivt studie med lægemiddelintervention</i>							
Fase II-studie (undersøgelse af effekt på patienter, etablere dosisregimen og dosisrespons i en patientpopulation, bestemmelse af det terapeutiske dosisinterval, ofte placebokontrolleret)	x	x	x	x	x	x	(x)
<i>Prospektivt studie med lægemiddelintervention og kontrolgruppe</i>							
Fase III-studie (konfirmere effektfund fra fase II, sjældne bivirkninger, ofte sammenligning med gængs behandling)	x	x	x	x	x	x	(x)
<i>Prospektivt studie med lægemiddelintervention og kontrolgruppe</i>							
Fase IV-studie (sammenlignende undersøgelser mellem allerede markedsførte præparater, nye anvendelser af markedsførte præparater)	x	x	x	x ^b	x	x	(x)

CTG = www.clinicaltrials.gov; ISRCTN = International Standard Randomised Controlled Trial Number.

- a) Hvis der er tvivl om, at interventionen medfører risiko for forsøgspersonen/patienten, eller der er tvivl om, at interventionen udgør et lægemiddel, anbefales at man konfererer med den lokale videnskabetiske komité og Lægemiddelstyrelsen for at afklare problematikken nærmere.
- b) Hvis lægemidlet er en del af en gængse behandling, og inklusionen til forsøget er uafhængig af det givne lægemiddel, og patienten ikke udsættes for yderligere intervention pga. deltagelse i forsøget, skal det ikke anmeldes til Lægemiddelstyrelsen. Ved tvivlstilfælde bør dette konfereres med Lægemiddelstyrelsen.

midler, kirurgiske indgreb, adfærdsbehandling og lignende. Det drejer sig derfor primært om fase III-studier [7]. Hvis der ikke er foretaget fyldestgørende registrering i denne database, vil de tidsskrifter, der er inkluderet i ICMJE, som hovedregel ikke antage manuskriptet til publikation. Der er i øjeblikket to databaser, der lever op til kravene fra ICMJE. Den ene er www.clinicaltrials.gov, der hører under det amerikanske National Institutes of Health. Registrering foregår online og er uden gebyrer. Den anden database er <http://isrctn.com> (International Standard Randomised Controlled Trial Number), der er en nonprofit organisation, der blev udviklet primært af det engelske Medical Research Council. Registrering foregår online, og der er koblet et gebyr på ved registreringen.

Øvrige databaser

Der har været nationale/regionale tiltag til yderligere registrering af kliniske forsøg. Blandt andet for at få et løbende overblik over den regionale forskningsaktivitet. I flere amter arbejder man derfor med databaser på amtsligt niveau, kommunalt niveau eller hospitalsniveau, og man kan blot håbe på en ensretning i registreringskravene i de nye regioner, så arbejdsbyrden for forskerne bliver overkommelig.

Afdelingsledelse

Alle forskningsprojekter skal godkendes af forskerens afdelingsledelse før start.

Diskussion

Som det fremgår af ovenstående gennemgang, er kravene til registrering og ansøgning i forbindelse med lægemiddelforsøg mildt sagt omfattende. Der er stigende bekymring for, at disse krav vil sætte en begrænsning for klinisk forskning, og at der herved sættes en stopper for de små kliniske lægemiddelforsøg, der er initieret af dedikerede kliniske forskere med begrænsede midler [2-4]. Det er næsten umuligt at starte et klinisk studie med lægemiddelintervention inden for en realistisk periode uden at være ansat som fuldtidsforsker. GCP-reglerne er designede primært som en konsensus mellem regulatoriske myndigheder og lægemiddelindustrien og er således ikke evidensbaserede. Lægemiddelindustrien kan skaffe de nødvendige økonomiske resurser, men de ekstra omkostninger vil ramme slutbrugeren, idet udgifterne nødvendigvis pålægges prisen på medicinen.

Udgangspunktet for, at International Conference on Harmonization (ICH) i sin tid (1996) udviklede de GCP-retningslinjer, der nu danner basis for klinisk forskning, var at optimere patienternes sikkerhed og rettigheder samt at sikre pålidelige data. Dette er af indlysende årsager et meget vigtigt initiativ. Det er dog vigtigt at understrege, at en fuldstændig og stringent efterlevelse af GCP-reglerne langt fra sikrer pålidelige data. GCP-reglerne og auditeringssystemet sikrer, at der er overensstemmelse mellem kildedata og data, der anvendes til vurdering af effektparametrene. Reglerne sikrer dog

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

ikke mod forkerte målemetoder, dårligt studiedesign eller forkert statistisk analyse og/eller rapportering (eller regelret snyd). Vedrørende patientsikkerheden er retningslinjerne heller ikke bygget på studier, hvori det er påvist, at den påkrævede dokumentation og dataverifikation giver øget patientsikkerhed. Selv om der er bekymring for, om de aktuelle krav kan medføre en negativ effekt på forskningsaktiviteten og måske endda forskningskvaliteten [2-4], skal man som forsker selvfølgelig sætte sig ind i den gældende lovgivning og sørge for at gennemføre sine forsøg i henhold til denne. Ved at leve op til GCP vil man kunne opnå fordele med henblik på kvalitetssikring og kvalitetskontrol.

Fremtiden må vise, om lovgivningen kan differentieres på en måde, så de administrative byrder kan reduceres, uden at man lemper på kravene til opretholdelse af maksimal patientsikkerhed og datapålidelighed. En lempelse af kravene til studier, hvori der anvendes lægemidler inden for en godkendt indikation, kunne være et første skridt. Alternativt kunne man lette de specifikke administrative byrder, der er relateret til lægemiddelforsøg. For at kunne lave en mere detaljeret afvejning af, hvilke formularer og procedurer der er kvalitetsfremmende både for patienten og for forsøget, er det imidlertid nødvendigt løbende at dokumentere, om de krav, der stilles, rent faktisk hæver kvaliteten og sikkerheden. En sådan revisionsmekanisme ville kunne skære den overflødige administrative byrde væk med det resultat, at flere resurser kunne frigives til bl.a. klinisk lægemiddelforskning.

Implementeringen af det nye EU-direktiv i maj 2004 har medført en stigning i de administrative opgaver i forbindelse med lægemiddelforsøg. En stadig større del af forskerens tid går til disse administrative opgaver, og tendensen er, at kravene fortsat øges. En mulig konsekvens af denne udvikling kan være, at antallet og i værste fald kvaliteten af disse forsøg vil aftage.

Korrespondance: *Ismail Gögenur*, Kirurgisk-gastroenterologisk Afdeling D, Amtssygehuset i Gentofte, DK-2900 Hellerup. E-mail: ig@dadlnet.dk

Antaget: 10. marts 2006
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice on the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. Official Journal of the European Communities 2001, L121, 34-44.
2. Grimes DA, Hubacher D, Nanda K et al. The Good Clinical Practice guideline: a bronze standard for clinical research. *Lancet* 2005;366:172-4.
3. Morice AH. The death of academic clinical trials. *Lancet* 2003;361:1568.
4. Hall JE, Diaz-Navarro C. Living with the European Clinical Trials Directive: one year on. *Anaesthesia* 2005;60:949-51.
5. www.datatilsynet.dk/lovgivning/indhold.asp/okt2005.
6. <http://147.29.40.90/DELFIN/HTML/A2004/0031230.htm/okt2005>.
7. www.icmje.org/faq.pdf /nov 2005.
8. www.cvkim.dk/okt2005.
9. www.emea.eu.int/okt2005.
10. Bach KF, Friis K, Jørgensen A. Nye regler for forskning med lægemidler. *Ugeskr Læger* 2004;166:1657-9.

Blaus syndrom – en genetisk betinget, kronisk, granulomatøs sygdom

Overlæge Nils Milman & 1. reservelæge Keld-Erik Byg

H:S Rigshospitalet, Hjertecentret, Medicinsk Afdeling B, Afsnit for Lungetransplantation, og Odense Universitetshospital, Reumatologisk Afdeling

Blaus syndrom (*mendelian inheritance in man* (MIM) no. 186580) er en sjælden granulomatøs sygdom med familiær optræden karakteriseret ved tidligt indsættende hudeksantem, granulomatøs arthritis og uveitis. Sygdommen blev første gang beskrevet af *Edward B. Blau* i 1985 [1]. I probandens familie fandtes gennem fire generationer en række personer, der enten havde granulomatøs arthritis, arthritis og eksantem og uveitis, arthritis og eksantem eller uveitis alene [1].

Genetik

På grund af den familiære optræden var det fra starten sandsynligt, at det drejede sig om en genetisk udløst, arvelig sygdom med autosomal dominant arvegang og varierende penetrans [1]. Genetisk koblingsanalyse pegede på et locus på kromosom 16q. Nogle år efter blev der fundet mutationer i *CARD15*-genet i flere familier med Blaus syndrom, ligesom der senere er beskrevet sporadisk forekomst af de novo-mutationer [2, 3]. Mutationerne findes hyppigst på codon 334, som mutationsmæssigt er et hot spot. De to vigtigste mutationer i *CARD15*-genet, som er associeret med Blaus syndrom, er R334W og R334Q [2-4]. Der er beskrevet andre mutationer, som er sjældent forekommende [4, 5]. Stort set alle patienter er heterozygote for de fundne *CARD15*-mutationer. Mutationer i *CARD15*-genet kan være associeret med morbus Crohn