

meget stor del af den kliniske lægemiddelforskning i dag er sponsoreret af lægemiddelindustrien med det formål at opnå lægemiddelgodkendelse, får disse vejledninger også betydning for læger, der udfører kliniske lægemiddelundersøgelser. Det skal dog understreges, at de omtalte vejledninger ikke er bindende i juridisk forstand. Afvigelser fra vejledningerne kan accepteres, såfremt de på passende vis kan retfærdiggøres. Vejledningerne undergår løbende revision for at afspejle den eventuelle udvikling på det givne område.

#### EMEA/CPMP-rådgivning vedrørende klinisk lægemiddeludvikling

Om end de ovenfor anførte vejledninger vil besvare mange af de spørgsmål, der måtte opstå i forbindelse med design af lægemiddelforsøg, vil der ofte være uklarheder med hensyn til, hvorledes et givent forsøg eller et givent udviklingsprogram bør designes, for at man med rimelighed kan forvente, at det vil leve op til EMEA/CPMP's krav. For også i disse situationer at kunne vejlede lægemiddelindustrien har CPMP nedsat en gruppe af eksperter (Scientific Advice Review Group), der efter anmodning fra et lægemiddelfirma giver konkrete råd vedrørende lægemiddeludvikling, herunder rådgivning vedrørende design af kliniske studier og omfanget af kliniske studier, der er nødvendige for at kunne opnå godkendelse af et givent lægemiddel til en given indikation. Det råd (*scientific advice*), som gruppen giver, er ikke juridisk bindende, men vil dog til en vis grad forpligte firmaet (afvigelser skal således kunne retfærdiggøres på overbevisende måde) og vil dermed også være vigtigt for de læger, der udfører de industrisponsorerede lægemiddelforsøg.

#### Perspektiver

I takt med at EU får større og større betydning for godken-

delsen af nye lægemidler i EU-lande, vil EU's godkendelsesagentur EMEA og den videnskabelige komité CPMP gennem vejledninger for og konkret rådgivning om klinisk lægemiddelforsøg få tiltagende indflydelse på, hvilke lægemiddelforsøg, der udføres i EU-landene, og hvordan disse forsøg skal designes.

#### Summary

#### Mark A. Ainsworth: New drugs and European procedures of approval.

Ugeskr Læger 2003;165:1648-9.

Whereas regulatory drug approval in Europe previously was the responsibility of national authorities, innovative new drugs are now being approved by the European Commission instead. Through its agency for drug evaluation (EMA), the Commission provides guidance on the clinical documentation necessary to obtain regulatory approval for new drugs. As a large proportion of clinical drug trials is sponsored by industry and aims at obtaining regulatory approval, the guidance provided by EMA will have increasing influence on clinical drug research in Europe.

Reprints not available. Correspondence to: *Mark A. Ainsworth*, Afdeling for Lægemiddelgodkendelse, Lægemiddelstyrelsen, Frederikssundsvej 378, DK-2700 Brønshøj.

Antaget den 5. marts 2003.

Lægemiddelstyrelsen, Afdeling for Lægemiddelgodkendelse.

#### Litteratur

1. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human use. [www.ich.org/](http://www.ich.org/) okt. 2002.
2. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. [www.emea.eu.int/indexh1.htm/](http://www.emea.eu.int/indexh1.htm/) okt. 2002.

## Kontakt og dialog mellem et lægemiddelfirma og de globale registreringsmyndigheder under et forsknings- og udviklingsforløb

### OVERSIGTSARTIKEL

*Cand.pharm. Marianne Kock &  
dr.med.vet. Mads Krosgaard Thomsen*

#### Resumé

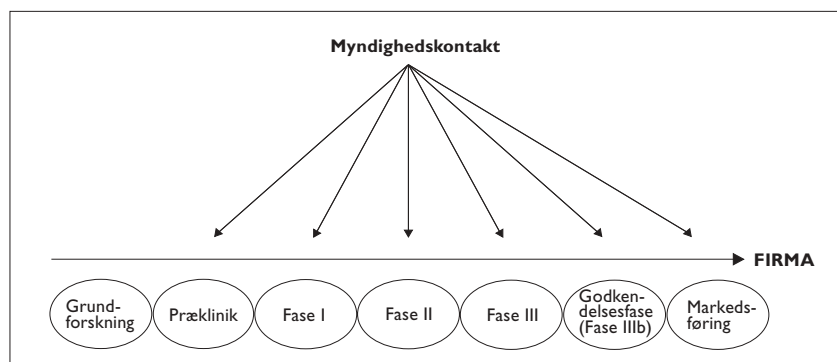
Kontakt mellem lægemiddelfirmaer og såvel lokale som globale registreringsmyndigheder sker gennem hele udviklingsforløbet af et lægemiddel og specielt, når der skal påbegyndes et klinisk studie. Denne kontakt er vigtig for både firmaet og myndighederne, da begge parter hele tiden holdes informeret om den løbende udvikling, herunder om de

eventuelle uventede fund i forbindelse med udviklingen af lægemidlet. Myndighedsdialog sikrer, at myndighederne og firmaerne udnytter deres resurser bedst muligt, og dermed at patienterne får adgang til nye, sikre og effektive lægemidler hurtigt.

Nærværende artikel beskriver med eksempler den kontakt, der er mellem lægemiddelfirmaer og sundhedsmyndigheder inden, under og efter klinisk afprøvning af nye lægemidler (**Fig. 1**).

Lægemiddeludvikling er i dag et globalt anliggende, således at krav fra alle relevante landes sundhedsmyndigheder tages i betragtning. Dialogen bibringer myndighederne et

Fig. 1. Dialog mellem lægemiddelfirma og registreringsmyndighed finder sted i alle faser af udviklingsprocessen, men typisk ikke i forskningsfasen.



detailkendskab til det nye produkt, hvilket fører til bedre rådgivning fra myndighederne og potentielt en hurtigere godkendelsesproces. Firmaet kan også ved uventede fund under et igangværende klinisk studie søge afklarende dialog med myndighederne.

Typisk kontaktes Food and Drug Administration (FDA) i USA, den centrale europæiske myndighed, European Medicines Evaluation Agency (EMA) og/eller nationale myndigheder i Europa samt den japanske myndighed, Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW). Lokale, nationale myndigheder i Europa, f.eks. Lægemiddelstyrelsen benyttes endvidere specifikt, når et klinisk forsøg påtænkes udført i landet.

I forbindelse med den europæiske godkendelsesproces skal nævnes, at et afgivet råd fra f.eks. de franske myndigheder ikke nødvendigvis er tilfredsstillende for – endsiige overensstemmende med – de engelske myndigheder.

### Globale myndigheder

#### Europa

I Europa er der to myndighedsinstanser, der kan godkende nye lægemidler, de nationale myndigheder eller Europa-Kommissionen: 1) Godkendelse i Europa via de nationale myndigheder foregår ved hjælp af den decentrale procedure, også kaldet gensidig anerkendelse eller *mutual recognition procedure* (MRP), 2) EU-godkendelse via Europa-Kommissionen foregår gennem den centrale procedure, *centralised procedure* (CP), der administreres af EMA, som har domicil i London.

EMA og nogle europæiske nationale myndigheder har formaliserede procedurer for, hvordan man søger vejledning (*scientific advise*) i forbindelse med udvikling af nye lægemidler. *Scientific advise* bør specielt søges, når der er tvivl om fortolkning af gældende retningslinjer og vejledninger.

Alle nye bioteknologiske lægemidler (dvs. lægemidler, der er fremstillet ved rekombinant teknologi i gær, colibakterier eller mammale celler) skal godkendes via CP; andre nye lægemidler (*new chemical entities*, NCE) kan enten søges godkendt via CP eller den decentrale procedure.

Europa-Kommissionen er i øjeblikket i gang med at justere disse procedurer på basis af de erfaringer, der er indhøstet indtil nu.

#### USA

FDA har to instanser, hvorigennem nye lægemidler kan

godkendes: 1) Center for Drug Evaluation and Research (CDER) er ansvarlig for evaluering og godkendelse af NCE, 2) Center for Biological Evaluation and Research (CBER) er ansvarlig for evaluering og godkendelse af lægemidler af biologisk oprindelse, f.eks. rekombinante proteiner og vacciner.

CDER og CBER vil inden for nær fremtid blive slået sammen, idet CDER bliver den fortsættende entitet, og CBER-personalet overføres hertil. Dette vil angiveligt føre til større konsistens i håndtering af registreringsansøgninger, generika og kvalitetsanliggender.

Der findes formaliserede procedurer for myndighedskontakt hos FDA. Firmaer kan søge om møde før påbegyndelse af kliniske forsøg (*pre-IND meeting*), når fase 2 er afsluttet, og inden en registreringsansøgning indsendes (*pre-NDA meeting*). De to sidste typer møder må FDA ikke afslå, og de fleste firmaer vælger at afholde disse møder med FDA.

Møder vedrørende specifikke videnskabelige forhold aftales efter behov. FDA har i 2003 annonceret en række tiltag, der skal strømline interaktionerne med industrien og gennem højere kvalitet og standardisering give et bedre behandlingsforløb, hvor kun relevante data genereres.

#### Japan

MHLW har accepteret de internationale retningslinjer for harmonisering (International Conference on Harmonisation, ICH). Specielle japanske krav eksisterer stadig, og myndighederne vil også fremover kræve kliniske studier, der er udført med den japanske befolkning. Således er *bridging*-studier, hvor data fra USA eller Europa benyttes over for de japanske myndigheder, endnu ikke blevet accepteret af MHLW.

I Japan kan firmaer søge råd hos en speciel komité, benævnt KIKO, inden for MHLW.

#### Global harmonisering af godkendelse af lægemidler

ICH har eksisteret i over ti år og består af repræsentanter fra både industri og myndigheder fra Europa, USA og Japan, og ICH's formål er at harmonisere vejledninger for fremskaffelse af dokumentation til brug for godkendelse af lægemidler.

Der er dog stadig varierende krav hos de enkelte myndigheder, og disse diskuteres på møder med de enkelte myndigheder.

### Ingen kontakt med myndighederne i forskningsfasen

Ideer til nye lægemidler opstår i en kreativ proces, og det tager typisk ca. et år, fra ideen er opstået, til den første patentansøgning indsendes. Patentansøgninger sikrer beskyttelse af de kemiske strukturer, der kan føre til, eller udgør, et nyt lægemiddel.

I forskningsperioden, der i gennemsnit tager fire år, arbejdes der med mange stoffer inden for et bestemt område, og i denne periode afprøves stoffet i in vitro-forsøg, cellekulturer og forskellige dyrearter for at se, om disse nye stoffer har en effekt, der er bedre og/eller sikrere end markedsførte produkter. Årsagen til kassering af de fleste substanser i forskningsfasen kan bl.a. være for ringe aktivitet, bivirkninger eller for få fordele i forhold til eksisterende behandling.

I denne periode i forskningen er der ikke kontakt med myndighederne. Typisk vil et ud af 10.000-100.000 substanser ende med at blive et godkendt lægemiddel efter en proces, der – korrigeret for mislykkede projekter – koster mere end 5 mia. kr.

Hvis et nyt stof ser lovende ud i de første eksperimenter med dyr og ved de mekanistiske forsøg, der er lavet, sker der en vurdering af, om stoffet egner sig til brug for mennesker, og om der er et tilstrækkeligt stort marked for stoffet. Hvis dette er tilfældet, overføres stoffet til udviklingsfasen. Dette markerer tidspunktet for overgang til arbejde efter *good X practice* (GXP)-systemet, hvor laboratorieforsøg og kliniske forsøg udføres i overensstemmelse med henholdsvis *good laboratory practice* (GLP) og *good clinical practice* (GCP)-retningslinjer.

#### Myndighedskontakt under udviklingsfasen

Udvikling af et nyt lægemiddel er en trinvis proces, hvor man hele tiden vurderer de prækliniske data og kvaliteten (f.eks. urenhedsprofil) af lægemiddelsubstansen, inden denne kan gives til mennesker. Evalueringen foregår først internt i firmaet, og derefter i dialog med de myndigheder, der skal give tilladelse til at starte forsøg med mennesker.

Udviklingen består af tre dele: farmaceutisk udvikling, også kaldet *chemistry, manufacture and control* (CMC), præklinisk udvikling og klinisk udvikling.

Før forsøg med mennesker skal lægemidlets virkning være tilstrækkelig dokumenteret, dvs. at fremstillingsproces og urenhedsprofil skal være veldokumenteret efter gældende *good manufacturing practice* (GMP)-regler.

Krav til CMC-dokumentationen stiger, jo længere man er i udviklingsforløbet.

Før forsøg med mennesker skal stoffet testes for ønsket effekt og sikkerhed efter korttidsseksponering i dyr, men visse kroniske dyreforsøg påbegyndes først efter, at kliniske forsøg er startet.

Varigheden og karakteren af dyrestudierne afhænger af arten og varigheden af de kliniske studier, som reflekterer den fremtidige brug af lægemidlet.

Efter fund fra forskellige dyrestudier (1, 2) er blevet vurderet, sker der en vurdering af lægemidlets toksicitet i forhold til den ønskede virkning (*benefit-risk*-vurdering).

Til brug for et myndighedsmøde forud for klinisk afprøvning fremsendes al dokumentation samt en liste med speci-

fikke spørgsmål 4-8 uger før mødet. Ved de fleste møder præsenteres baggrunden for mødet og en status for udviklingen af lægemidlet.

Eksempelvis kan et firma forud for et klinisk forsøg anmode om et møde med FDA for at få en vurdering af den prækliniske dokumentation, lægemidlets fremstillingsproces (inkl. urenheder eller nedbrydningsprodukter) og analyseteknikker.

Andre møder kan omhandle strategien for det samlede udviklingsprogram. Her er der en åben diskussion af resultaterne og planlagte studier, og på basis af dette kan myndighederne give retningslinjer for, hvilke yderligere prækliniske og/eller kliniske forsøg, man ønsker at se i udviklingsforløbet.

Firmaet kan også modtage vejledning om, hvilke særlige bivirkninger inden for den specifikke lægemiddelklasse, som firmaet bør studere i de kliniske forsøg. Endelig kan myndighederne udtrykke deres holdning til graden af behov for et nyt lægemiddel med den forventede profil.

I Danmark findes der ikke en formel mødeprocedure, men der er ikke væsensforskelle i forhold til mødeafholdelse i andre lande.

Det er myndighederne, der godkender starten af et klinisk forsøg baseret på en anmeldelse fra firmaet om start af klinisk forsøg med mennesker. Derudover skal godkendelse fra en etisk komité opnås, og de involverede patienter eller frivillige forsøgspersoner skal endelig give informeret, skriftligt samtykke til deltagelse.

Inden start af fase 3-kliniske studier afholdes der møder med forskellige myndigheder om designet og omfanget af studierne samt sammensætningen af den population, der skal danne grundlag for fase 3-programmet.

Ved alvorlige bivirkninger skal firmaet som altid omgående indberette disse til myndighederne, og senest inden der er gået to uger. Det igangværende skift til elektroniske registreringsansøgninger og dataregistrering bidrager til hurtigere opfølgning i bl.a. sådanne situationer.

Under hele udviklingsforløbet er der således en tæt dialog med de lokale myndigheder (bivirkninger og lokale protokoller) og de globale myndigheder (videre forløb og forskelle i krav).

#### Registreringsfasen

Registreringsansøgningens komposition diskuteres med myndighederne inden indsendelsen. Typisk diskuteres, om der er specielle fund i nogle studier, som skal revurderes, eller om der skal laves ekstra analyser af data.

Ved samling af registreringsansøgningen er det essentielt, at man redegør for den røde tråd i lægemidlets udviklingsforløb. Først beskrives, hvorledes lægemidlet fremstilles, og hvilken formulering man har valgt. Derudover skal man redegøre for mængden og arten af urenheder eller andre fremmede stoffer i lægemidlet, og om disse evt. kan have en toksisk virkning. Efter denne CMC-sektion gennemgås i farmakologi/toksikologi- og kliniksektionerne alle fund og mekanismer, som er klarlagt over det mere end tiårige udviklingsforløb.

Ofte vil der være møder inden indsendelse af meget store

ansøgninger for at sikre, at ansøgningen er opbygget adækvat.

En registreringsansøgning kan bestå af hundredvis af ringbind, hvis det drejer sig om lægemidler til kronisk anvendelse, og hvor der er udført kliniske studier på tusinder af patienter. Som eksempel kan nævnes NovoNorm (repaglinid)-registreringsansøgningen, som blev indsendt i 1997. Denne var på 264 ringbind til Europa og 464 ringbind til USA. Årsagen til, at der indsendes mere materiale til USA er, at FDA kræver at få kopi af alle patientbesøgsrapporter fra samtlige kliniske studier.

#### *Myndighedskontakt under registreringsfasen*

Under evalueringen af registreringsansøgningen hos myndighederne er der meget ofte kontakt mellem firmaet og de personer, der vurderer ansøgningen. Oftest foregår en løbende dialog via e-mail eller ved telefonsamtaler. Derudover sendes der spørgsmål, observationer og forespørgsler fra myndighederne til firmaet, der skal redegøre for og substantiere en række forhold. Under denne evaluering diskuteres også indholdet af brugsanvisningen til patienterne og den information, der skal gives til lægerne.

Knap 90% af de registreringsansøgninger, der indsendes til myndighederne, ender historisk set med at få en markedsføringsgodkendelse. Under fase 1 til 3-forløbet har der allerede været et frafald på 80-90%.

Inden markedsføringsgodkendelsen udstedes til et firma, skal myndighederne godkende virksomhedens produktionsanlæg. I Danmark undersøger Lægemiddelstyrelsen således, om det danske firma er i stand til at producere lægemidlet i henhold til gældende regler, og derefter kan produktionsfaciliteten få en § 8-godkendelse. Hvis produktet skal godkendes af FDA, bliver firmaet også inspiceret (*pre-approval inspection*, PAI) for derved at sikre, at firmaet også kan producere til FDA-standard.

#### *Myndighedskontakt efter godkendelse af lægemidlet*

I dag gives der ofte betingede godkendelser af lægemidler, dvs. at firmaet bliver bedt om at udføre flere kliniske studier i specielle befolkningsgrupper og rapportere disse til myndighederne inden for en nærmere angivet tidsfrist.

Derudover indleverer firmaerne løbende sikkerhedsrapporter til myndighederne om alle rapporterede bivirkninger.

Endelig skal firmaet have godkendelse fra myndighederne, hvis der ønskes en ændring af f.eks. produktions-, kontrol- eller analysemetoder, eller hvis man ønsker yderligere indikationer for lægemidlet (efter et forudgående klinisk udviklingsprogram).

Hvert år sendes der mange ændringsansøgninger til myndighederne, og også ved disse ændringer kan myndighederne kontaktes inden indsendelse. Bemærkelsesværdigt er det dog, at det samlede antal nye godkendte lægemidler på årsbasis globalt ikke overstiger 30-40 nye substanser.

#### *Vision for myndighedskontakt*

Til brug for den store mængde af dokumentation, der kræves for at tilsikre, at et nyt lægemiddel er sikkert, viser god klinisk effekt og kan produceres og kontrolleres i henhold

til gældende regler, arbejder de fleste firmaer i dag på at udvikle systemer, hvormed man kan publicere elektroniske registreringsansøgninger. Dette vil være en stor hjælp både for firmaerne og for myndighederne, da det vil gøre det meget lettere at finde de forskellige data, den løbende opdatering vil ske nemmere, og endelig vil ansøgningerne ikke fylde så meget. Onlinedialog med myndighederne vil i dette scenarie kunne finde sted praktisk taget umiddelbart efter datagenerering.

Således vil myndighederne hele tiden være informeret om nye data, og dermed opkvalificeres og accelereres den direkte evaluering og vurdering af udviklingsforløbet og registreringsmaterialet.

#### *Summary*

**Marianne Kock & Mads Krogsgaard Thomsen:**  
**Contact and dialogue between medical companies and global regulatory authorities throughout a research and development phase.**

Ugeskr Læger 2003;165:1649-52.

Contact between pharmaceutical companies and local as well as global regulatory authorities (Ministry of Health) takes place throughout the development phase and especially when a clinical study is to be initiated. This contact is important both for the company and for the authorities, as both parties are constantly kept informed about the development progress and about the potential unexpected findings in connection with development of a new drug. The authority dialogue secures that authorities and companies exploit their resources optimally and patients get access to new, safe and efficacious drugs without delay.

Reprints: *Mads Krogsgaard Thomsen*, Novo Allé 1, bygning 6B, DK-2880 Bagsværd.

Antaget den 17. marts 2003.  
Novo Nordisk A/S, Bagsværd.

#### *Internetreferencer:*

Europæiske myndigheder: [www.emea.eu.int](http://www.emea.eu.int)  
Myndighederne i USA: [www.FDA.GOV](http://www.FDA.GOV)  
Danske myndigheder: [www.laegemiddelstyrelsen.dk](http://www.laegemiddelstyrelsen.dk)  
Japanske myndigheder: [www.mhlw.go.jp](http://www.mhlw.go.jp)  
Retningslinjer: [www.ifpma.ich.org](http://www.ifpma.ich.org)

#### *Litteratur*

1. Knudsen LE, Spindler P, Renneberg J. Præklinisk/toksikologisk vurdering af lægemidler. Ugeskr Læger 1999;161:4312-3.
2. Spindler P, Sjöberg P, Knudsen LE. First exposure in man: toxicological considerations. Pharmacol Toxicol 2000;86(suppl I):8-12.