

Hvordan får man etableret GCP-enheder i Danmark?

STATUSARTIKEL

Kim Krosgaard & Per Buch Andreasen

Den 1. maj 2001 offentliggjorde EU et nyt direktiv med det formål at harmonisere medlemslandenes lovgivning og sagsbehandling i forbindelse med gennemførelsen af kliniske lægemiddelforsøg (1). Direktivet forpligter medlemslandene til inden den 1. maj 2003 at vedtage og offentliggøre de love og administrative bestemmelser, der er nødvendige for at efterkomme direktivet. Love og bestemmelser skal senest være i anvendelse den 1. maj 2004. En væsentlig konsekvens af direktivet er, at alle kliniske forsøg med lægemidler skal følge retningslinjerne for god klinisk (forsknings)praksis (GCP). Denne pligt har hidtil alene omfattet forsøg med nye lægemidler iværksat af et lægemiddelfirma. Fra foråret 2004 skal disse retningslinjer også følges ved lægemiddelforsøg, der er iværksat af en uafhængig læge eller en klinisk forsker.

God klinisk praksis er den danske oversættelse af begrebet *good clinical practice* forkortet GCP, der rettelig burde have heddet *good clinical research practice*, idet GCP er en etisk og videnskabelig kvalitetsstandard, der skal følges i forbindelse med kliniske lægemiddelforsøg (2, 3). GCP-retningslinjerne skal sikre dokumentation for et lægemiddels kliniske egenskaber og dokumentation for, at et klinisk forsøg er planlagt, udført, kontrolleret, kvalitetssikret samt afsluttet og rapporteret på en sådan måde, at man er sikker på, at forsøget er etisk og videnskabeligt acceptabelt, at personer, der deltager i forsøget, er beskyttede, og at data er korrekte og kan verificeres.

Hvilke nye opgaver vil implementering af direktivet medføre?

Når en uafhængig læge eller forsker initierer et lægemiddelforsøg, påtager vedkommende sig rollerne som både sponsor og investigator og benævnes ifølge GCP som sponsor-investigator. Som sponsor-investigator er man ansvarlig for såvel de procedurer, investigator sædvanligvis udfører, som de procedurer, der i et kommercielt forsøg varetages af sponsor.

Den vigtigste forpligtelse er her, at man arbejder i forhold til et på forhånd udarbejdet sæt af standardprocedurer såkaldte *standard operating procedures* – i daglig tale kaldet SOP'er. Som vanlige sponsorer skal sponsor-investigator sikre og dokumentere, at et forsøg foregår i overensstemmelse med disse standardprocedurer ved – afhængigt af opgavens karakter – at monitorere forsøget før opstart, under gennemførelsen og i forbindelse med afslutningen. Sponsor-investigator har desuden en forpligtelse til at kunne foranstalte audit i form af en kritisk gennemgang af alle arbejds-gange og dokumenter. Det er vigtigt at pointere, at i henhold til GCP-retningslinjerne fastlægges monitoreringens omfang og indhold under hensyntagen til forsøgets formål, de-

sign, kompleksitet, blinding, størrelse og anvendte effektmål. Der er således ikke noget absolut mindstemål for monitoreringsopgaven, og der er heller ikke noget krav om, at sponsor monitorerer sine forsøg på samme måde fra forsøg til forsøg. Men det er en forudsætning, at monitoreringsproceduren for det enkelte forsøg er nøje fastlagt og beskrevet på forhånd.

Konkret betyder det, at der skal udarbejdes og vedligeholdes en ganske omfattende dokumentsamling med enkeltprocedurer og tilhørende checklister. At opbygge og vedligeholde et sådan system er ressourcekrævende og som helhed uafhængigt af antallet af behandlede forsøg.

Til eksempel skal procedurer (SOP'er), der beskriver retningslinjer for nedenstående punkter, udarbejdes: 1) forsøgsprotokol, 2) patientinformation og samtykke/fuldmagtserklæring, 3) investigators brochure, 4) *case report form* (CRF), 5) testmedicin, 6) hændelser og bivirkninger, 7) protokolltillæg, 8) monitorering, 9) monitoreringsrapporter, 10) arkivering, 11) audit, 12) dokumentstyring og 13) opbygning og godkendelse af SOP'er.

Det er desuden nødvendigt at have adgang til en mindre stab af særligt uddannede monitorer, der kan påtage sig opgaven med at foretage initieringsbesøg samt løbende og afsluttende monitoreringsbesøg.

Monitor skal i forbindelse med opstart af et forsøg bl.a. sikre, at: 1) Ansvarsfordelingen hos investigator er beskrevet, 2) tilladelser til at udføre forsøget er til stede, 3) der forefindes skriftlige samarbejdsaftaler, 4) det angivne antal forsøgspersoner kan inkluderes i den tidshorisont, som forsøget er berammet til, 5) procedurer for håndtering af testmedicin og laboratorieprøver er fastlagt, og 6) kildedokumenter er specificerede.

Under forsøget skal monitor sikre, at: 1) Forsøget udføres og dokumenteres som beskrevet i den godkendte protokol, 2) samtykke/fuldmagtserklæringer er indhentet, 3) inklusions- og eksklusionskriterier er overholdt, 4) data er registreret i overensstemmelse med protokol og kildedokumenter, 5) rettelser er udført korrekt, og 6) alvorlige hændelser og bivirkninger er indberettet korrekt.

Efter forsøget skal monitor sikre at: 1) Medicinregnskab afsluttes, således at der kan redegøres for, hvor meget forsøgsmedicin, der er fremsendt til investigator, hvor meget der er brugt og evt. sendt til destruktion, og 2) vigtige dokumenter arkiveres i minimum 15 år.

Alle monitoreringsbesøg skal dokumenteres i skriftlige rapporter, der beskriver, hvad der er gennemgået med angivelse af væsentlige uklarheder, mangler og afvigelser. I rapporten skal man endvidere anføre, hvilke handlinger der er iværksat for at rette op på dette.

Forskerinitierede kliniske forsøg med lægemidler i Danmark

For at vurdere omfanget af den fremtidige opgave, blev der som led i udarbejdelse af et notat om det nye EU-direktiv

foretaget en rundspørge til de videnskabetiske komiteer i Danmark om, hvor mange ansøgninger om lægemiddelforsøg, der blev behandlet.

Opgørelsen er baseret på antal behandlede sager i 2001, hvor den anførte komité var primærkomité. I **Tabel 1** vises det totale antal lægemiddelforsøg og antallet af ikke-sponsorerede lægemiddelforsøg. De ikke-sponsorerede lægemiddelforsøg vil typisk være forskerinitierede. Der er her udelukkende anført antal forsøg, og der skelnes således ikke mellem »små« forsøg med deltagelse af et enkelt forsøgscenter eller større nationale eller internationale multicenterforsøg.

Baseret på tallene fra 2001 skønnes det, at der årligt i Danmark iværksættes 60-80 lægemiddelforsøg, der initieres af kliniske forskere. I tabellen vises desuden, at aktiviteten er størst omkring de tre universitetshospitaler. Disse lægemiddelforsøg skal efter implementering af GCP-direktivet fremover gennemføres i overensstemmelse med GCP-retningslinjerne.

Det er svært at forudse, hvordan udviklingen vil være i antallet af ikke-sponsorerede forsøg inden for den næste femårsperiode. Udviklingen vil desuden blive påvirket af muligheden for at gennemføre forsøgene i henhold til de nye retningslinjer. Hvis der ikke bliver oprettet GCP-enheder i Danmark eller på anden vis skabt mulighed for at arbejde efter GCP i denne sammenhæng, må man forudse et stort fald i antallet af sådanne forsøg. Modsat må man formode, at oprettelsen af GCP-enheder i Danmark vil fastholde antallet af ikke-sponsorerede forsøg eller ligefrem stimulere til, at der iværksættes flere. Et forsigtigt skøn vil være, at offentlige GCP-enheder skal kunne støtte maks. 80 forsøg årligt i 2003, stigende til 100 forsøg årligt i 2008.

Hvordan kan offentlig GCP i Danmark organiseres?

Skal det fortsat være muligt at gennemføre forskerinitieret klinisk lægemiddelforskning, er det nødvendigt at indarbejde procedurer, der kan sikre overholdelse af GCP-retningslinjerne. Man kan forestille sig, at kvalitetssikringsfunktionen indgår i de enkelte forskningsmiljøer eller samles i større centrale enheder, der servicerer forskere fra forskellige miljøer. At opbygge og vedligeholde et kvalitetssikringssystem er ressourcekrævende og uafhængigt af antallet af forsøg, der gennemføres. At overlade kvalitetssikringen til de enkelte forskningsmiljøer vil således ikke være omkostningseffektivt og vil næppe heller sikre det fornødne kvalitetsniveau. Det foreslås derfor, at der med GCP-enheden i Århus som forbillede etableres – henholdsvis udbygges – tre til fire regionale GCP-enheder forankret i universitetshospitalerne. Der arbejdes også på et tæt samarbejde i Øresundsregionen med Lunds Universitetshospital, region Skåne.

Det vil være naturligt at placere GCP-enheder med tilknytning til både Odense og Århus Universitetshospitaler. Desuden bør der etableres en enhed med tilknytning til Københavns Universitetshospital. Tallene for den videnskabelige aktivitet berettiger også en sådan fordeling. Man kan så overveje, om der i København skal oprettes en enkelt enhed, der er fælles for H:S og Københavns Amt, eller om der

Tabel 1. Det totale antal kliniske lægemiddelforsøg og antallet af ikke-sponsorerede kliniske lægemiddelforsøg behandlet af de regionale videnskabetiske komitéer i Danmark i 2001.

Videnskabetisk komité for	Lægemiddelforsøg	Ikke-sponsorerede forsøg
Viborg og Nordjyllands Amter	5	1
Århus Amt	61	11
Ringkøbing, Ribe og Sønderjyllands Amter . .	15	3
Fyns og Vejle Amter	27	9
Københavns og Frederiksberg Kommuner . .	90	25
Københavns Amt	79	17
Bornholms, Frederiksborg, Roskilde, Storstrøms og Vestsjællands Amter	20	7
I alt	297	73 (25%)

skal oprettes to enheder for hhv. H:S og Københavns Amt. En tredje mulighed er at oprette to enheder, der samarbejder i udstrakt grad. Uanset spørgsmålene omkring organisation i Københavnsområdet bør der arbejdes på at sikre et tæt samarbejde mellem GCP-enhederne på bl.a. følgende områder: 1) udarbejdelse og revision af SOP'er, 2) monitoring af multicenterforsøg, 3) uddannelse af monitører, 4) uddannelse af kliniske forskere, 5) fælles auditfunktion og 6) ensartet prispolitik.

Med udgangspunkt i erfaringerne fra Århus kan man regne med, at en stab på tre medarbejdere bestående af en akademiker (gerne farmaceut) og to personer med mellem-lange videregående sundhedsuddannelser vil kunne håndtere indtil 15 forsøg (4).

Et antal på 60-80 forsøg årligt kræver således ansættelse af i alt 12-16 medarbejdere, heraf 3-4 akademiske medarbejdere, fordelt på f.eks. 3-4 regionale GCP-enheder. Lønudgiften hertil vil andrage 4,5-6,0 mio. kr. Dertil kommer udgifter til hardware og software samt øvrige driftsudgifter, i alt 3-4 mio. kr. Et forsigtigt skøn vil være, at det vil koste 7,5-10,0 mio. kr. årligt at sikre muligheden for efterlevelse af GCP ved investigatorinitierede forsøg i Danmark.

Det skal i denne forbindelse erindres, at der på Århus Universitetshospital er allokeret midler til driften af GCP-enheden, og at der i Københavns Amt ligeledes er allokeret midler til opstart af en GCP-enhed. På Odense Universitetshospital er der allokeret midler til GCP-arbejdet svarende til en halv afdelingslæge. I H:S er der endnu ikke budgetteret med GCP-aktiviteter.

Summary

Kim Krosgaard & Per Buch Andreassen: How to establish GCP-units in Denmark?

Ugeskr Læger 2003;165:1665-7.

According to a new EU Directive investigator initiated drug trials are to comply with the guidelines for Good Clinical Practice (GCP) as of May 2004. This implies that trials should be conducted according to a set of Standard Operating Procedures (SOPs) and be subject to monitoring and auditing. In 2001, investigators in Denmark initiated 73 drug trials. In order to provide GCP services and guidance to the

investigators it is proposed to establish 3-4 regional GCP units at the three university hospitals. The estimated annual cost for the 3-4 GCP units will be between DDK 7.5 and 10 million.

Reprints not available. Correspondence to: *Kim Krosgaard*, Klinisk Forskningsenhed, H:S Hvidovre Hospital, Afsnit 136, DK-2650 Hvidovre.
E-mail: kim.krosgaard@hh.hosp.dk

Antaget den 12. februar 2003.

H:S Hvidovre Hospital, Klinisk Forskningsenhed, og Amtssygehuset i Gentofte, Forskningssekretariatet.

Litteratur

1. Europaparlamentets og Europarådets direktiv 2001/20/EF af 4. april 2001 om indbyrdes tilnærmelse af medlemsstaternes love og administrative bestemmelser om anvendelse af god klinisk praksis ved gennemførelse af kliniske forsøg med lægemidler til human brug. De Europæiske Fællesskabers Tidende 1.5.2001:L121/34-L121/44.
2. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Note for Guidance on Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95). London: The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 1997.
3. Hvidberg EF. Klinisk lægemiddelforsøg. Ugeskr Læger 1994;156:789-93.
4. Jørgensen A, Fabricius S, Nexø E et al. GCP-enheden ved Århus Universitetshospital. Ugeskr Læger 2000;162:4288-90.

GCP i offentligt regi – erfaringer fra Århus Universitetshospital

STATUSARTIKEL

*Cand.pharm. Annette Jørgensen,
cand.pharm. Inge-Lise Hassing Rønnow & Ebba Nexø*

Senest den 1. maj 2004 skal love og bestemmelser, der er affødt af EU, GCP-direktivet (1), være indført. Det betyder, at alle kliniske forsøg med lægemidler fra denne dato skal følge retningslinjerne for god klinisk praksis (GCP) (2). I dag skal GCP-retningslinjerne følges ved klinisk udvikling af nye lægemidler, det vil sige ved de fleste af de forsøg, der initieres af medicinalindustrien. Men fremover skal GCP-reglerne også følges ved alle andre typer af lægemiddelforsøg, det vil sige også ved forsøg, der er initieret af f.eks. en klinisk arbejdende læge eller en ph.d.-studerende.

Opfyldelse af GCP-retningslinjerne kræver, at man følger en ganske bestemt procedure, der er beskrevet i et system af *standard operation procedures* (SOP'er). Det er endvidere et krav, at der foregår en løbende overvågning eller monitorering af forsøgets gennemførelse. Denne kvalitetssikringsfunktion kan indgå i de enkelte forskningsmiljøer eller samles i større centrale enheder, der servicerer forskere fra forskellige miljøer.

Ved Århus Universitetshospital har man som det første sted i Danmark valgt at oprette en central GCP-enhed (3).

Fra maj 2004 skal alle forsøg med lægemidler gennemføres i overensstemmelse med GCP-retningslinjerne. Det gælder såvel forsøg iværksat af et lægemiddelfirma (sponsorinitieret) som forsøg iværksat af en uafhængig, klinisk forsker (investigatorinitieret).

Da man i andre dele af landet meget hurtigt skal have afklaret, hvordan man ønsker at leve op til GCP-direktivet, kan det være af interesse at beskrive erfaringerne fra Århus-modellen.

Hvordan er GCP-enheden ved Århus Universitetshospital organiseret og finansieret?

GCP-enheden blev oprettet i 1995 på initiativ af forskere ved Århus Universitetshospital med det formål at kvalitetssikre lokale kliniske forsøg og hermed sikre forskere mulighed for at gennemføre egne forsøg i overensstemmelse med GCP-retningslinjerne. I de første år kunne forskerne frit vælge eller fravælge at følge retningslinjerne, men siden 2000 har Århus Amt krævet, at alle forsøg med lægemidler skal følge GCP-reglerne. Samtidig fik forskerne mulighed for at anvende GCP-enhedens eksisterende tilbud om monitorering, og siden da har GCP-enheden været involveret i et stadigt stigende antal projekter. I 2002 blev GCP-enheden involveret i 20 nye forskerinitierede projekter. Heraf er tre projekter store med hhv. 100, 200 og 400 forsøgsdeltagere, 11 projekter er mellemstore med 20-60 forsøgsdeltagere, og i de sidste seks projekter inkluderes færre end 20 forsøgsdeltagere. Antallet af nye projekter per år forventes at stige yderligere, fordi GCP-enheden fra årsskiftet 2002-2003 skal dække hele det vestdanske område.

GCP-enheden ledes af et formandskab, som består af institutlederen for Institut for Eksperimentel Klinisk Forskning, Aarhus Universitet, repræsentanter for Universitetshospitalets forskningsansvarlige kliniske professorer og repræsentanter for de øvrige amters forskningsansvarlige læger samt sygehusapotekeren.

GCP-enheden var i den første tid bemanded med en farmaceut, men er herefter i takt med den øgede arbejdsbyrde langsomt blevet udvidet til sin nuværende størrelse på fem medarbejdere. Den daglige leder er farmaceut. Derudover er der ansat fire GCP-koordinatorer, heraf tre akademiske