

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 være 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

medarbejdere og en sygeplejerske. Endelig har GCP-enheden tilknyttet ca. 20 kliniske auditorer. De kliniske auditorer er forskningsmæssigt erfarne læger, der bredt repræsenterer Århus Universitetshospitals og de øvrige hospitalers kliniske områder og dermed også kan være med til at udbrede kendskabet til GCP. At der er kliniske auditorer er ikke et krav, der ligger i GCP-reglerne, men er noget unikt for GCP-enheden ved Århus Universitetshospital.

Det er hensigten, at forskerne økonomisk skal belastes mindst muligt af GCP-kravet. GCP-enheden varetager derfor uden beregning kvalitetssikring af mindre enkeltcenterstudier og ph.d.-projekter, hvor den studerende er tilknyttet Aarhus Universitet. Mod dækning af omkostningerne medvirker GCP-enheden også i større forsøg og forsøg, der gennemføres af forskere uden for GCP-enhedens område. GCP-enhedens samlede budget for 2003 med fem fuldtidsansatte medarbejdere er på ca. 2 mio. kr. Lønudgifterne finansieres i fællesskab af Århus Amt, andre deltagende amter og Aarhus Universitet, mens driftsomkostningerne hidtil er dækket af enhedens indtægter.

### Hvad kan GCP-enheden ved Århus Universitetshospital tilbyde?

GCP-enheden tilbyder hjælp ved gennemførelse af kliniske lægemiddelforsøg i henhold til GCP-retningslinjerne. Proceduren er beskrevet i et system af SOP'er, der udgør en generel ramme for håndtering af et forsøg. Desuden har enheden en række opgaver i forbindelse med undervisning og formidling. De enkelte opgaver beskrives nærmere i det følgende.

#### Monitorering af kliniske projekter

At monitorere betyder at overvåge, og monitorering skal i et klinisk forsøg sikre, at forsøgsdeltagernes rettigheder overholdes, at data er korrekte, og at forsøget gennemføres i overensstemmelse med forsøgsprotokollen, GCP-reglerne og gældende lovkraft.

GCP-enhedens monitoreringsprocedure omfatter alle led i processen omkring udførelsen af et klinisk lægemiddelforsøg. Det vil sige fra udarbejdelse af protokol via anmeldelse og gennemførelse af forsøget og frem til den afsluttende databehandling. GCP-enhedens medvirken sker gennem en række strukturerede møder mellem enhedens GCP-koordinator og forskeren. Møderne er nærmere beskrevet i **Fig. 1**. I forbindelse med hvert møde skriver GCP-koordinatoren en rapport, som dokumenterer, hvad der er gennemgået, og påpeger væsentlige uklarheder, mangler og afvigelser. Rapporten sendes til forskeren, til en eventuel ph.d.-vejleder og til den kliniske auditor, som er tilknyttet projektet.

#### Audit i forbindelse med kliniske projekter

I henhold til GCP-retningslinjerne skal lægemiddelforsøg underkastes audit eller revision. Audit defineres som en systematisk og uafhængig gennemgang af forsøgsrelaterede aktiviteter og dokumenter og har til formål at fastslå, om aktiviteterne bliver gennemført, og data bliver registreret, analyseret og rapporteret i henhold til forsøgs-

GCP-enheden medvirker på alle trin fra udarbejdelse af projektbeskrivelse til arkivering af data.

#### 1. Gennemgang af protokol og anmeldelsesprocedurer

Gennemgang af forsøgsprotokol, skriftlig deltagerinformation og lægmandsbeskrivelse. Sikring af at projektbeskrivelsen opfylder de krav, der er beskrevet i GCP-retningslinjerne, Lægemiddelstyrelsens vejledning og retningslinjerne fra de videnskabetiske komitéer.

#### 2. Initieringsbesøg

Besøg hos forskeren for at sikre, at ansvarsfordelingen blandt projektdeltagerne er beskrevet, at alle tilladelser fra myndighederne er opnået, at der er indgået aftaler med relevante afdelinger, og at procedurer for håndtering af testmedicin og laboratorieprøver er fastlagt.

#### 3. Monitoreringsbesøg

Monitorering er overvågning af et forsøgs forløb. Her gennemgås deltagerens samtykkeerklæringer, forsøgsdata, kilde-data og medicinregnskab. Antallet af monitoreringsbesøg og omfanget af data, der skal verificeres, tilpasses det enkelte forsøg.

#### 4. Afsluttende monitoreringsbesøg

Gennemgang af forsøgets arkiv, afslutning af medicinregnskab og vejledning i den efterfølgende databehandling og opbevaring.

Fig. 1. Monitorering ved GCP-enheden, Århus Universitetshospital.

protokollen, SOP'er, GCP og de ansvarlige myndigheders krav.

Audit ved GCP-enheden inddeles i systemaudit, projektaudit og projektovervågning. System- og projektaudit udføres af en ekstern auditor fra for eksempel en privat kontraktforskningsorganisation.

*Systemaudit* skal sikre, at det implementerede kvalitetssikringssystem lever op til GCP-retningslinjerne og gældende lovkraft.

*Projektaudit* udføres på et udvalgt forsøg og skal sikre, at kvalitetssikringssystemet fungerer i praksis i forhold til dette projekt.

*Projektovervågning* udføres af lokale kliniske auditorer på alle forsøg og indebærer, at den kliniske auditor følger projektet ved gennemgang af projektbeskrivelse og monitoreringsrapporter. Projektovervågningen skal sikre, at det enkelte projekt følger forsøgsprotokollen og udføres i overensstemmelse med GCP-enhedens standardprocedurer.

#### Anden hjælp til kliniske projekter

GCP-enheden vejleder i udarbejdelse af projektspecifikke dokumenter. Det kan være registreringskemaer til data (CRF = *case report form*), medicinregnskabsprocedurer, dagbøger og lignende. Generelle vejledninger og forslag til skemaer kan hentes på GCP-enhedens hjemmeside (4).

#### Undervisning og formidling

GCP-enhedens personale søger på mange måder at udvide kendskabet til GCP og de kommende obligatoriske

GCP-retningslinjer. Det sker gennem undervisning på forskeruddannelsen ved Aarhus Universitet, indlæg ved informationsmøder, afholdelse af kurser og lignende arrangementer.

### Erfaringer for fremtiden

Også andre steder i Danmark vil der blive behov for etablering af strukturer, der kan sikre, at kliniske forskningsprojekter kan udføres i henhold til GCP-reglerne. Erfaringerne fra Århus peger på mange fordele ved at oprette centraliserede GCP-enheder. Arbejdet med at udvikle og vedligeholde de standardiserede procedurer er uafhængigt af antallet af forskere, der benytter ydelsen. Desuden er det en fordel, at man i en central enhed er flere personer, der alle beskæftiger sig fuldtids med GCP. Det betyder, at den enkelte medarbejder opnår en rutine og ekspertise med hensyn til at monitorere, som man vanskeligt erhverver ved at være tilknyttet et mindre forskningsmiljø. Dog må man gøre sig klart, at personalet i en central GCP-enhed næppe vil opnå det samme specifikke kendskab til et terapeutisk område, som den person, der arbejder med specialet til daglig.

Det er ikke gratis at skulle leve op til GCP-reglernes krav om monitorering og audit. Resursebehovet vil naturligvis afhænge af størrelsen af de projekter, der skal tages hånd om. Men baseret på de projekter, der har været assisteret fra GCP-enheden ved Århus Universitetshospital, er det vores skøn, at en medarbejder vil kunne klare 5-6 nye projekter om året samtidig med at løse opgaver omkring vedligeholdelse af SOP'er, undervisning og uddannelse.

Det vil være helt nødvendigt løbende at sikre sig, at GCP-enheden udvikler sig som en organisation, der servicerer forskerne og gør det lettere for dem at leve op til GCP-reglerne. Man må undgå, at GCP-enheden udvikler sig til en bureaukratisk instans, der af forskerne opfattes som hæmmende for deres arbejde. GCP-enheden ved Århus Universitetshospital har i den sammenhæng lagt vægt på fysisk at være placeret i et hospitalsmiljø. Samtidig sikrer sammensætningen af formandskabet og strukturen med de kliniske auditører en tæt forankring til brugerne af GCP-enheden.

På baggrund af en samlet vurdering af erfaringerne fra Århus skønner vi, at den mest hensigtsmæssige struktur for det fremtidige arbejde med GCP vil være at fastholde og udbygge enheden i Vestdanmark i takt med stigningen i de opgaver, der skal løses. Desuden håber vi, at GCP-enheder vil blive etableret ved Syddansk Universitetshospital og i Københavnsområdet. Det er vores vurdering, at samarbejdende offentlige GCP-enheder vil kunne skabe et professionelt netværk, der kan sikre danske forskere mulighed for at initiere og gennemføre kliniske forsøg i henhold til GCP-reglerne.

### Summary

**Annette Jørgensen, Inge-Lise Hassing Rønnow & Ebba Nexø:**

**Public GCP-unit for Investigator Initiated Research – experience from The Aarhus University Hospital.**

Ugeskr Læger 2003;165:1667-9.

According to the EU GCP-directive, all clinical trials involving medical products must adhere to the GCP-standards by May 2004. This may entail difficulties for investigator-initiated trials not sponsored by the industry. A public GCP-unit was established at Aarhus University Hospital in 1995. The unit offers researchers a monitoring system including discussion of the protocol, check of formalities, and verification of data and protocol compliance. As a contribution to the future work with GCP, experience from the GCP-unit at Aarhus University Hospital is presented here.

Reprints: *Annette Jørgensen*, GCP-enheden ved Århus Universitetshospital, Bygning 1, Århus Kommunehospital, Nørrebrogade 44, DK-8000 Århus C. E-mail: anjor@akh.aaa.dk

Antaget den 17. februar 2003.

Århus Universitetshospital, GCP-enheden, og Århus Universitetshospital, Århus Kommunehospital, Klinisk Biokemisk Afdeling.

### 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. Jørgensen A, Fabricius S, Nexø E et al. GCP-enheden ved Århus Universitetshospital. Ugeskr Læger 2000;162:4288-90.
4. www.auh.dk/gcp/dk/ okt 2002.