

ICH-GCP Guideline: kvalitetssikring af kliniske lægemiddelforsøg

Status og perspektiver

OVERSIGTSARTIKEL

Ebbe Englev & cand.pharm. Kurt Pfeiffer Petersen

Resumé

Good Clinical Practice (GCP) er en international etisk og videnskabelig kvalitetsstandard for design, gennemførelse, dataindsamling og rapportering af forsøg på mennesker. Siden 1997 har ICH-GCP Guideline været et regulatorisk krav ved udførelse af kliniske lægemiddelforsøg, som skal anvendes som dokumentation over for myndighederne. De 13 almene principper i ICH-GCP Guideline er beskrevet. Desuden nævnes de vigtigste ansvarsområder for investigator, sponsor-investigator og sponsor. Investigatorinitierede lægemiddelforsøg behøver ikke at blive udført i henhold til GCP-principperne, men efter implementering af EU-direktiv 2001/20/EC vil dette blive ændret. I dag vedrører GCP-principperne kun kliniske forsøg med lægemidler, men om nogle år vil principperne formentlig blive et krav for al klinisk forskning.

Good Clinical Practice (GCP) er en international etisk og videnskabelig kvalitetsstandard, der omfatter design, gennemførelse, dataindsamling og rapportering af forsøg med mennesker (kliniske forsøg). Kort sagt omhandler GCP etik, kvalitet og ansvarsfordeling de implicerede parter imellem. Med udgangspunkt i sjuksk og videnskabelig uredelighed introducerede de amerikanske lægemiddelmyndigheder (FDA) sidst i 1970'erne en række regler for at sikre forsøgspersoners rettigheder og sikkerhed samt kvaliteten af resultaterne. Dette var begyndelsen til GCP (1). Begrebet GCP har ofte medført undren hos klinikere, som giver udtryk for, at betegnelsen burde være GCTP (Good Clinical Trial Practice) eller GCRP (Good Clinical Research Practice), da GCP kun vedrører forsøg med lægemidler. GCP er imidlertid det udtryk, som internationalt har vundet indpas (2).

I 1990 udkom EU's Good Clinical Practice-vejledning, og da der i Direktiv 91/507/EØF var krav om, at de kliniske forsøg, der lå til grund for en ansøgning om markedsføringstilladelse, skulle være gennemført i henhold til vejledningen, var GCP-begrebet hermed indført i Danmark. Ønsket om og behovet for international harmonisering af GCP førte i 1991 til afholdelse af den første International Conference on Harmonisation (ICH) (3). Dette samarbejde mellem lægemiddelmyndigheder og medicinindustri i EU, USA og Japan har bl.a. resulteret i ICH-GCP Guideline (4), som blev færdiggjort af ICH og accepteret i EU i 1996. ICH-GCP

Guideline er også accepteret i bl.a. Canada og Australien. Kliniske forsøg i tredjelande kan med fordel udføres i henhold til WHO-GCP Guideline (5).

Denne artikel tager sit afsæt i, hvordan lægemiddelmyn- digheder og medicinindustri tolker og håndterer ICH-GCP Guideline.

Metode og status

En litteratursøgning via PubMed i januar 2003 med søgekriterierne *clinical trials and GCP* gav et resultat på 98 artikler. Af disse 98 var 13 ikke relateret til GCP som metode. I alt 35 artikler omhandlede implementering af GCP uden for EU og USA, primært i Asien, Japan og Østeuropa. Syvogtyve var publiceret før 1997. Med en enkelt undtagelse (6) er de resterende 23 artikler oversigtsartikler, hvori man gennemgår forskellige aspekter vedrørende implementering af ICH-GCP Guideline (2).

Sørensen & Kristensen (6) publicerede i 1997 resultatet af en spørgeskemaundersøgelse blandt hospitalsansatte læger i hovedstadsområdet. Lægerne havde inden for de seneste tre år været forskningsaktive, og det er derfor tankevækkende, at kun 24% kunne svare rigtigt på spørgsmål om betydningen af begreberne monitor, investigator og *standard operating procedures* (SOP)'er.

I den mellemliggende periode har der været en positiv udvikling inden for klinisk forskning, kvalitet og kvalitetssikring samt kursusvirksomhed. Derudover har mediernes og politikernes interesse for området skærpet lovgivningen om udførelse af klinisk forskning.

Vi har i det følgende valgt at fokusere på de almene principper i ICH-GCP Guideline og investigators og sponsors ansvarsområder, da kendskab til disse er en nødvendighed for at kunne udføre kliniske lægemiddelforsøg efter maj 2004, som er implementeringsdatoen for EU's direktiv for kliniske forsøg (7). Guidelinen omfatter også afsnit om de etiske komiteer, protokolindhold, Investigator's brochure og arkivering af dokumenter.

Principperne i ICH-GCP Guideline

Tretten almene principper giver et glimrende indtryk af formålet med ICH-GCP Guideline. Indledningsvis slås det fast, at kliniske forsøg skal udføres efter de etiske principper i Helsinki-deklarationen og i overensstemmelse med GCP og gældende myndighedskrav (I). Før et klinisk forsøg udføres, skal forventede risici og ubehag »vægtes« i forhold til den forventede fordel for den enkelte og samfundet. Kun hvis fordelene vejer »tungest«, bør forsøget udføres (II). Forsøgspersonernes rettigheder, sikkerhed og trivsel er de vigtigste hensyn og må aldrig fraviges af hensyn til videnskabelige eller samfundsmæssige interesser (III).

Den eksisterende viden om et nyt lægemiddel, såvel ikkeklinisk som klinisk, skal være tilstrækkelig til vurdering af det aktuelle kliniske forsøg (IV).

Forsøget skal være beskrevet i en klar og detaljeret forsøgsprotokol (V), som er godkendt af den relevante videnskabetiske komité (VEK) (VI). I Danmark skal forsøget desuden godkendes af Lægemiddelstyrelsen og Datatilsynet.

Medicinske beslutninger, f.eks. en objektiv undersøgelse eller vurdering af en uønsket hændelse/alvorlig uønsket hændelse (*adverse event* [AE]/*serious adverse event* [SAE]), skal altid varetages af en kvalificeret læge (VII). Dette hindrer ikke, at en sygeplejerske kan indrapportere en AE/SAE, men den bør altid vurderes af en læge. Alt personale, som er involveret i et klinisk forsøg, skal via uddannelse, undervisning og erfaring være kvalificeret til at udføre de aftalte arbejdsopgaver (VIII) – og kvalifikationerne skal dokumenteres i et curriculum vitae.

Enhver forsøgsperson skal før deltagelse i et klinisk forsøg frit afgive informeret samtykke til deltagelse i forsøget (IX). Forsøgspersonerne må under ingen omstændigheder presses til at indgå.

Alle data og informationer skal indsamles, håndteres og opbevares på en måde, som sikrer nøjagtig rapportering, fortolkning og verifikation (X). Samtlige data og optegnelser fra forsøget skal arkiveres, således at det efterfølgende er muligt at rekonstruere forsøget – f.eks. i forbindelse med en audit eller en inspektion (gennemgang af procedurer og dokumenter udført af sponsor eller af myndigheder). Alle data skal behandles konfidentielt (XI).

Forsøgsmedicinen skal fremstilles, håndteres og opbevares i overensstemmelse med Good Manufacturing Practice (GMP, samme kvalitetskrav, som stilles til den medicin, vi køber på apoteket), og forsøgsmedicinen må kun anvendes i overensstemmelse med den godkendte forsøgsprotokol (XII).

Som sidste punkt anføres det, at der skal være implementeret et kvalitetssikringssystem (*quality assurance*), som skal sikre, at alle procedurer og data lever op til de beskrevne krav (XIII).

Investigators ansvarsområder

En læge, der ønsker at deltage som investigator i et lægemiddelforsøg, skal dokumentere viden om sygdomsområdet, forsøgsmedicinen, klinisk forskningsmetode og GCP. Investigator skal tillade monitorering og audit fra sponsor og inspektion fra myndighederne. En række af investigators arbejdsopgaver kan uddelegeres, men ansvaret forbliver investigators.

Det er investigators ansvar, at forsøgspersonerne før inklusion i forsøget informeres grundigt, såvel mundtligt som skriftligt; dette er et helt grundlæggende etisk princip i al klinisk forskning. Investigator bør med forsøgspersonens accept informere egen læge om forsøget.

Det er også investigators ansvar, at VEK (og Lægemiddelstyrelsen) inden godkendelse af forsøget får mulighed for at vurdere forsøgsprotokol, deltagerinformation, rekrutteringsannoncer mv., men i praksis sker det ofte i et samarbejde med sponsor. Når forsøget er godkendt og iværksat,

Investigator

»En person, som er ansvarlig for udførelsen af det kliniske forsøg på et forsøgssted« (ICH-GCP Guideline).

Sponsor

»En person, virksomhed, institution eller organisation, som tager ansvar for initiering, håndtering og/eller finansiering af et klinisk forsøg« (ICH-GCP Guideline).

er det investigators ansvar, at protokollen følges. Enhver afvigelse fra den godkendte procedure skal dokumenteres og kan normalt kun accepteres efter forudgående aftale med sponsor, VEK og Lægemiddelstyrelsen.

Forsøgsmedicinen skal modtages, opbevares og udleveres i henhold til protokollen. Forsøgspersonerne skal instrueres i den korrekte anvendelse af forsøgsmedicinen, og ubrugt medicin skal returneres. Investigator kan med fordel uddelegere disse arbejdsopgaver til en projektsygeplejerske eller apoteket.

Investigator skal sikre, at alle dataoptegnelser i Case Report Form (CRF, et dokument til nedskrivning af alle informationer vedr. den enkelte forsøgsperson i overensstemmelse med forsøgsprotokollen) er læselige, nøjagtige og komplette. Data i CRF'en skal være overensstemmende med kildedata, dvs. patientjournal mv. Ændringer i CRF skal dateres, initialiseres og om nødvendigt forklares.

Alle AE/SAE'er skal rapporteres til sponsor, VEK og Lægemiddelstyrelsen i henhold til protokollens og myndighedernes krav.

Sponsors ansvarsområder

Sponsors ansvarsområder er nøje beskrevet i vejledningen, og her skal kun nogle af de vigtigste nævnes. Sponsor er ansvarlig for at implementere og vedligeholde et kvalitetssikringssystem, herunder at udarbejde SOP'er, som er arbejdsbeskrivelser for, hvordan kliniske forsøg udføres.

Sponsor udvælger investigatorene, som har de nødvendige kvalifikationer, og skal bl.a. informere om forsøgsmedicinen. Investigator's brochure, som er en samling af kliniske og ikkekliniske data vedr. forsøgspræparatet, udarbejdes af sponsor til dette formål. Sponsor sikrer sig, at alle nødvendige godkendelser er til stede, før forsøget påbegyndes, og at forsøgsmedicinen er fremstillet i henhold til GMP. Det er altafgørende for kvaliteten af et lægemiddelforsøg, at man sikrer, at forsøgspersonen har indtaget forsøgsmedicinen. Det er derfor vigtigt, at der føres detaljeret regnskab med forsøgsmedicinen (*drug accountability*).

Udvælgelse og uddannelse af kvalificerede monitorer er en essentiel forpligtelse for sponsor. Monitor er bindeleddet mellem investigator og sponsor. Det er monitors ansvar at overvåge og rapportere om undersøgelsens forløb samt verificere data. Sidstnævnte sker ved verifikation af kildedata (*source data verification* [SDV]). For at kunne udføre SDV er det nødvendigt med direkte adgang (*direct access*) til patientjournalen, hvilket den enkelte forsøgsperson skal give fuld-

magt til. Såfremt forsøgspersonen ikke ønsker at give denne fuldmagt til monitorer og andre autoriserede personer fra sponsor samt indenlandske og udenlandske myndigheder, kan forsøgspersonen ikke indgå i et GCP-forsøg. Derudover er det monitors ansvar at verificere, at forsøgspersonernes rettigheder beskyttes, og at forsøget udføres i overensstemmelse med den godkendte protokol (og eventuelle tillæg), GCP og gældende myndighedskrav. Monitor skal også sikre korrekt rapportering af AE/SAE.

Sponsor skal udføre audit for at vurdere, om forsøget udføres/er udført i overensstemmelse med forsøgsprotokolten, sponsors SOP'er, GCP og gældende myndighedskrav.

Forsøgets resultater skal af sponsor opgøres og rapporteres til relevante myndigheder. Herefter arkiveres alle forsøgsrelaterede data og dokumenter i mindst to år efter sidste markedsføringstilladelse i EU, USA eller Japan. Dette er imidlertid en uklar tidsangivelse, da ingen ved, hvornår sidste markedsføringstilladelse er opnået. Derfor vælger de fleste sponsorer, at data og dokumenter skal gemmes i mindst 15 år, hvilket er tidsgrænsen i den tidligere EU-GCP-vejledning.

Sponsor-investigator

Hvis en læge gennemfører et lægemiddelforsøg på eget initiativ, dvs. uden involvering af den virksomhed, der har markedsføringstilladelsen til lægemidlet, fungerer lægen både som investigator og sponsor. Lægen påtager sig herved både det overordnede ansvar for initiering og gennemførelse af forsøget (sponsors ansvarsområde) samt ansvar for forsøgspersonernes ve og vel (investigators ansvarsområde).

Perspektiver

I Danmark har vi nu »levet« med GCP-reglerne i mere end ti år. Der er i denne periode ofte blevet spurgt, om GCP har bedret patientbehandlingen. Det er svært at svare på, men der er ingen tvivl om, at den bedre planlægning af GCP-forsøgene har gjort den kliniske forskning mere målrettet, idet

Fordele ved GCP

- Bedre planlægning.
- Klar ansvarsfordeling.
- Standardiserede procedurer.
- Færre uoverensstemmelser.
- Bedre data- og forsøgs kvalitet.
- Universel accept af kliniske data.

man fra begyndelsen af forsøget præcist har defineret, hvilke parametre, der skal undersøges og hvordan. Alt andet lige vil dette kræve færre forsøgspersoner. Ligeledes er der ingen tvivl om, at implementering af GCP har øget datakvaliteten og muligheden for verifikation af data. GCP vil føre til data, som er mere acceptable både til publikation og som dokumentation over for myndighederne af en ny behandling (8).

Det er fortsat usikkert, i hvilket omfang GCP har højnet den metodologiske kvalitet af det randomiserede kliniske forsøg, men protokolafsnittet i ICH-GCP Guideline har sammen med en række andre ICH-vejledninger utvivlsomt bidraget til at kvalitetsforbedre også denne del af den kliniske forskningsproces.

En nyligt publiceret undersøgelse kunne tolkes således, at industrisponsorerede kliniske forsøg (herunder lægemiddelforsøg) oftere har et mere positivt resultat end andre forsøg (9). En af årsagerne hertil kunne være, at disse forsøg var bedre planlagt, bl.a. på grund af kravene til GCP.

ICH-GCP har siden 1997 været et regulatorisk krav til de kliniske lægemiddelforsøg, der indgår som dokumentation ved ansøgning om markedsføringstilladelse til et lægemiddel. Såvel læger som lægemiddelindustri har i henhold til »Samarbejdsaftale om kliniske forsøg mellem lægestand og lægemiddelindustri« (10) ansvaret for, at bl.a. GCP respekteres. At mange mennesker i Danmark er beskæftiget med GCP illustreres af, at Dansk Selskab for Good Clinical Practice har mere end 400 personlige medlemmer: klinikere og personer, der er ansat hos sponsor, i en *contract research organisation* (CRO) eller hos myndighederne.

Hidtil har der ikke været krav om, at lægemiddelforsøg, der udføres af læger på eget initiativ med henblik på publicering af ny viden om et kendt lægemiddel, skal udføres efter GCP-standard. Med implementering af EU-direktiv 2001/20/EC vil denne situation ændres radikalt. Allerede i 1995 tog man på Aarhus Universitet og i Århus Amt, som det første sted i Danmark, initiativ til oprettelse af GCP-enheden ved Århus Universitetshospital. GCP-enhedens primære funktion er at kvalitetssikre investigatorinitierede lægemiddelforsøg og hermed sikre forskere ved hospitalet mulighed for at gennemføre egne forsøg i overensstemmelse med GCP-standarderne (11). I Århus blev der fra 2000 indført lokalt krav om, at alle forsøg med nye lægemidler og forsøg med kendte lægemidler på f.eks. nye indikationer skal udføres efter GCP-reglerne (11). Etablering af yderligere GCP-enheder er endnu i sin vorden (12).

GCP-kravene omfatter for nuværende kun forsøg med læ-

Hyppige fund ved audit og inspektion hos investigator

- Fejl i den informerede samtykkeproces (f.eks. anvendelse af forkert patientinformation, udførelse af forsøgsrelaterede procedurer inden forsøgspersonens accept af deltagelse i forsøget og manglende datoangivelser).
- Mangelfuldt medicinregnskab.
- Bivirkninger/uønskede hændelser er gennemgået, evalueret og dokumenteret udelukkende af ikke-læger.
- Uoverensstemmelse mellem CRF og patientjournal mv.
- Manglende dokumentation (for f.eks. delegerede forsøgsrelaterede arbejdsopgaver, modtagelse af forsøgsmedicin).

gemidler, men om nogle år vil principperne og kravene formentlig omfatte samtlige kliniske forsøg, og *Serup* har i 2001 foreslået, at også kliniske forsøg med kosmetik burde følge disse krav (13).

Summary

Ebbe Englev & Kurt Pfeiffer Petersen: ICH-GCP Guideline: quality assurance of clinical trials. Status and perspectives.

Ugeskr Læger 2003;165:1659-62.

Good Clinical Practice (GCP) is an international ethical and scientific quality standard for designing, conduction, recording and reporting trials that involve the participating of human subjects. Since 1997 the ICH-GCP Guideline has been a requirement for conducting clinical trials which should be used as documentation to the authorities. The 13 fundamental principles of the ICH-GCP Guideline for conducting clinical trials are described. Furthermore, the most essential responsibilities of the investigator, sponsor and sponsor-investigator are mentioned. Investigator-initiated trials do not need to be conducted according to the GCP-principles but after the implementation of the EU Directive 2001/20/EC this will be changed. Today the GCP-principles only apply to clinical research with drugs but within a few years the GCP-principles will probably be a requirement for all clinical research.

Reprints not available. Correspondence to: Kurt Pfeiffer Petersen, AstraZeneca A/S, Roskildevej 22, DK-2620 Albertslund.
E-mail: kurt.pfeiffer.petersen@astrazeneca.com

Antaget den 18. marts 2003.
Novartis Healthcare A/S, Medicinsk Afdeling, og
AstraZeneca A/S, Medicinsk Afdeling.

Litteratur

1. Dirach J. Good Clinical Practice. Ugeskr Læger 1990;152:992-4.
2. Hvidberg E, Dirach J. Good clinical practice (GCP). København: Theriaca, 1998 (XXXI): 3-49.
3. Hvidberg EF. Klinisk lægemiddelforsøg. Ugeskr Læger 1994;156:789-93.
4. ICH Harmonised Tripartite Guideline for Good Clinical Practice. CPMP/ICH/135/95,1997. pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-3/pdfs-en/3cc1aen.pdf/ marts 2003.
5. Idanpaan-Heikkilä JE. WHO guidelines for good clinical practices (GCP) for trials on pharmaceutical products: responsibilities of the investigator. Ann Med 1994;26:89-94.
6. Sørensen GB, Kristensen AB. Danske lægers kendskab til Good Clinical Practice. Ugeskr Læger 1997;159:414-8.
7. EU Clinical Trials Directive 2001/20/EC. pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-1/new_v1/Dir2001-20_DA.pdf/ marts 2003.
8. Sweatman J. Good clinical practice: a nuisance, a help or a necessity for clinical pharmacology? Br J Clin Pharmacol 2003;55:1-5.
9. Kjaergard LL, Als-Nielsen B. Association between competing interests and authors' conclusions: epidemiological study of randomized clinical trials published in the BMJ. BMJ 2002;325:249-52.
10. Samarbejdsaftale om kliniske forsøg mellem lægestand og lægemiddelinindustri, 18.09.00. Lægeforeningens Vejviser 2001/2002. København: Lægeforeningens forlag, 2001:100-01.
11. Jørgensen A, Fabricius S, Nexø E et al. GCP-eheden ved Århus Universitetshospital. Ugeskr Læger 2000;162:4288-90.
12. Stevnhøj AL. Et minut i 12 for GCP. Ugeskr Læger 2003;165:256-7.
13. Serup J. Efficacy testing of cosmetic products. Skin Res Technol 2001;7: 141-51.

GCP-direktivet – konsekvenser for klinisk lægemiddelforskning

STATUSARTIKEL

Christian N. Gluud

I april 2001 udkom EU's direktiv om anvendelse af god klinisk praksis (GCP) ved gennemførelse af kliniske forsøg med lægemidler til brug for mennesker (1). GCP-direktivet sætter kliniske forskere, lægemiddelinindustrien og det administrative apparat på en stor opgave.

Formålet med artiklen er at beskrive baggrunden for, indholdet i og de praktiske samt videnskabelige konsekvenser af direktivet.

Baggrunden for direktivet

GCP – som burde hedde god klinisk *forsknings*praksis – er et sæt kvalitetsstandarder. Klinisk forskning har stor betydning for de personer, som frivilligt deltager. Men den kan få

større konsekvenser. Behandlinger, som indføres på et forkeret eller ufuldstændigt grundlag, kan få omfattende skadelige konsekvenser.

Denne erkendelse er ikke ny. En skandale i USA, hvor et sulfapræparat til børn dræbte mere end 100, førte til *Franklin D. Roosevelts* »The Food, Drug, and Cosmetic Act« i 1938. Siden er Food and Drug Administration (FDA) vokset til mere end 10.000 ansatte.

I 1964 udkom den første Helsinki-deklaration – skrevet af læger for læger. FDA indførte som de første GCP-retningslinjer i USA i 1977. Disse var skrevet af en offentlig institution til alle, der er involveret i forsøg med mennesker. I 1980'erne fulgte flere europæiske lande med tilsvarende retningslinjer. Disse GCP-retningslinjer bygger på Helsinki-deklarationens principper, men er mere detaljerede.

Lægemiddelinindustrien i USA, Europa og Japan tog sam-