

i vejen for igangsættelse af de mindre forsøg. For at imødekomme kravet til monitorering har enkelte sygehuse allerede etableret såkaldte GCP-enheder, som kan påtage sig vejlednings- og monitoreringsopgaverne, og flere sådanne enheder er under oprettelse.

For at lette implementeringen af GCP-direktivet er det hensigten, at der fra Lægemiddelstyrelsens side vil blive tilbudt en række informationsmøder, hvor der vil blive orienteret om de kommende ændringer i reglerne og deres betydning for de danske læger i forbindelse med anmeldelse og udførelse af lægemiddelforsøg.

Summary

Anne Catrine Simonsen: The role of the Danish Medicines Agency in clinical trials.

Ugeskr Læger 2003;165:1653-6.

The registration and legislation concerning clinical trials are described with specific focus on subjects of importance to Danish doctors. Especially the investigators' responsibility for the registration of the trial, reporting of serious adverse events and final report to the agency are mentioned. The fact that the evaluation of a protocol will focus on the risk, the contents of essential new knowledge and the design are emphasised. The process of approval and the fees are men-

tioned, and finally the changes caused by the new GCP-directive are discussed.

Reprints: Anne Catrine Simonsen, Eskemosegårds Allé 38, DK-3460 Birkerød. E-mail: acsi@dadlnet.dk

Antaget den 11. marts 2003.

Lægemiddelstyrelsen, Sektion for Kliniske Forsøg, Inspektionen.

Litteratur

1. ICH Topic E8 General Considerations for Clinical Trials. London: The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Human Medicines Evaluation Unit, 1997. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ich/029196en.pdf>/ okt. 2002.
2. Vejledning om anmeldelse af kliniske forsøg med lægemidler på mennesker. København: Lægemiddelstyrelsen, 2002. <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk/laegemiddel/kliniske/vejledninger.asp/> okt. 2002.
3. Lov om lægemidler jf. Sundhedsministeriets lovbekendtgørelse nr. 656 af 28. juli 1995.
4. <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk/laegemiddel/oplysninger/produkt-resume.asp/> okt. 2002.
5. Bekendtgørelse nr. 1132 af 13. december 2002. <http://www.retsinfo.dk/jan.2003>.
6. 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. L 121/34-44. http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-1/new_v1/Dir2001-20_DA.pdf/ okt. 2002.
7. ICH Topic E6 Guideline for Good clinical Practice. London: The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Human Medicines Evaluation Unit, 1996. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ich/013595en.pdf>/ okt. 2002.

Lægemiddelstyrelsens inspektion af lægemiddelforsøg

STATUSARTIKEL

Cand.pharm. Erik Jacobsen & Irene Stilbo

Et af de væsentlige elementer i regelsættet om *Good Clinical Practice* (GCP) (1) er myndighedernes kontrol af igangværende og afsluttede forsøg, de såkaldte inspektioner.

GCP-regler blev indført som vejledende regler i EU (den gang EF) i 1990, og i Danmark påbegyndtes udførelse af myndighedsinspektioner i 1992. Frem til juli 1995 gennemførtes inspektionerne som led i en frivillig ordning, hvortil lægemiddelfirmaer kunne tilmelde sig, idet egentlig lov-hjemmel hertil ikke fandtes. Ved ændring af Lægemiddel-loven i 1995 (2) blev der indført en hjemmel i lovens § 24, stk. 11 til gennemførelse af inspektioner (Fig. 1).

Formålet med disse inspektioner er at kontrollere, at gennemførelsen af lægemiddelforsøg sker eller er sket i overensstemmelse med gældende lovgivning, den godkendte forsøgsprotokol og regelsættet om GCP. Dette for at verificere at forsøgspersonernes rettigheder og sikkerhed respekteres, og at de data, der indsamles, er korrekte og troværdige. Principielt kan man sige, at forhold, der ikke er dokumenteret, ikke har fundet sted.

Inspektioner foretages dels hos sponsor, dels hos den forsøgsansvarlige læge (investigator) på et eller flere af de centre, der har rekrutteret forsøgspersoner til forsøget. I GCP-sammenhæng er sponsor defineret som den, der tager ansvar for iværksættelse, gennemførelse og/eller finansiering af det kliniske forsøg. For de forsøg, der hidtil er anmeldt som GCP-forsøg, er sponsor typisk et lægemiddelfirma. I den situation, hvor en læge selv tager initiativ til og står for gennemførelsen af et klinisk forsøg, og forsøget agtes udført som et GCP-forsøg, er lægen – ud over at være investigator – også sponsor. De opgaver og det ansvar, der ifølge GCP-regelsættet ligger hos sponsor, påhviler derfor lægen.

Endvidere kan der foretages inspektion på f.eks. Contract Research Organization (CRO)-firma, sygehusapoteket, centrallaboratoriet eller andre der har været involveret i et forsøg.

Hos lægemiddelfirmaer, der fungerer som sponsor, er inspektionerne rettet mod de systemer, der er indført for at sikre kvaliteten ved planlægning, gennemførelse og rapportering af de forsøg, sponsor iværksætter, herunder også bearbejdningen af de data, der registreres. Inspektionen omfatter organiseringen af virksomheden, herunder at der er

Definition af en inspektion i International Conference on Harmonization (ICH) GCP-guideline

“The act by a regulatory authority(ies) of conducting an official review of documents, facilities, records, and any other resources that are deemed by the authority(ies) to be related to the clinical trial and that may be located at the site of the trial, at the sponsor’s and/or contract research organization’s (CRO’s) facilities, or at other establishments deemed appropriate by the regulatory authority(ies)”.

etableret en kvalitetssikringsafdeling, der ved såkaldte audit kontrollerer, at de indførte procedurer følges. Denne afdeling skal organisatorisk være uafhængig af den afdeling, der står for planlægning og gennemførelse af kliniske forsøg.

Et væsentligt element i GCP-reglerne er, at de personer, der medvirker ved gennemførelsen af kliniske forsøg, er kvalificerede til at varetage de opgaver, de deltager i. Ved en inspektion vil der derfor oftest være en gennemgang af stillingsbeskrivelser og dokumentation vedrørende uddannelse, træning og erfaring, herunder curriculum vitae for de pågældende personer. Endvidere tages der stilling til, om de skriftlige procedurer/forskrifter/instrukser (*Standard Operating Procedures*, populært betegnet SOP'er), som sponsor skal have udarbejdet, skønnes dækkende, og om de på en hensigtsmæssig måde vedligeholdes.

Særlig opmærksomhed er der rettet mod den monitorering af forsøget, som sponsor har gennemført. Monitorering foretages før, under og efter et forsøgs gennemførelse. Monitor er løbende i kontakt med investigator, og monitoreringen må derfor siges at være den primære kontrol af, at forsøget gennemføres korrekt.

Hertil kommer forhold vedrørende selve forsøgslægemidlerne. Disse skal, som det er gældende for markedsførte lægemidler, være fremstillet, pakket og etiketteret i overensstemmelse med reglerne om god fremstillingspraksis, *Good Manufacturing Practice* (GMP) (3).

Ved inspektion hos investigator er der ligeledes tale om at kontrollere, om investigator og de personer, som pågældende har overladt opgaver til, er kvalificerede til at varetage disse opgaver. En sådan uddelegering af opgaver skal være dokumenteret skriftligt, og for personer, der må foretage registreringer af data, skal der foreligge en signaturliste.

Der vil herudover være en gennemgang af *Investigators File*, der består af de dokumenter, der skal foreligge hos investigator, f.eks. forsøgsprotokol og eventuelle tillæg, korrespondance (herunder tilladelser) med myndigheder og det videnskabetiske komitéssystem, aftaler, instrukser og formularer fra sponsor etc.

Inspektionen vil endvidere altid omfatte sikring af, at der

er indhentet »informeret samtykke« fra de inkluderede forsøgspersoner, og at dette er indhentet inden, der er iværksat forsøgsrelaterede procedurer.

Hertil kommer en stikprøvevis verifikation af de data, der er registreret. Denne tager bl.a. sigte på at få et indtryk af, om forsøgsprotokollen er overholdt mht. efterlevelse af de angivne in- og eksklusionskriterier og den foreskrevne forsøgsbehandling og et indtryk af troværdigheden af de data, der er registreret. I denne forbindelse er adgang til patienternes journal essentiel, for at førnævnte forhold kan verificeres, og derfor afgørende for kvaliteten af inspektionen. Det er derfor vigtigt, at patienterne er informeret om og har accepteret, at styrelsens inspektører kan se i deres journal, idet denne del af inspektionen ellers ikke kan foretages.

Inspektionerne indledes med et såkaldt åbningsmøde, der omfatter en præsentation og beskrivelse af, hvorledes inspektionen vil blive foretaget. Denne vil typisk bestå af interview med involveret personale og gennemgang af foreliggende dokumentationsmateriale. Inspektionen afsluttes med et møde, hvor eventuelle afvigelser fra lovgivning, forsøgsprotokol og/eller GCP-reglerne vil blive fremlagt. Inspektionen følges op af en skriftlig rapport, der indeholder en gennemgang af observationer og fremkomne oplysninger, angivelse af afvigelser og en konklusion. De inspicerede vil normalt få en frist på ca. seks uger til skriftligt at meddele styrelsen, hvilke foranstaltninger man vil foretage for at imødegå tilsvarende afvigelser fremover.

Inspektionerne foretages af lægemiddelinspektører, der er bemyndiget hertil efter forudgående uddannelse og træning i overensstemmelse med skriftlige procedurer i Lægemiddelstyrelsen. Inspektionsdelen af Lægemiddelstyrelsen er akkrediteret af Dansk Akkreditering (DANAK).

Udvælgelsen af forsøg til inspektion sker således, at det tilstræbes at få alle typer af forsøg dækket; de forskellige udviklingsfaser (fase I-IV), enkelt- og multicenterforsøg, hospitaler og almen eller anden speciallægepraksis, de forskellige geografiske områder i Danmark samt de forskellige medicinske specialer.

Hertil kommer inspektioner, der er foranlediget af konkrete forhold ved selve anmeldelsen af et forsøg (f.eks. specielt forsøgsdesign, patientpopulation, rekrutteringsmetode m.m.), eller af forhold, der opstår i forbindelse med gennemførelse af et forsøg (f.eks. observerede bivirkninger, protokolændringer m.m.).

»Lægemiddelstyrelsen kan kontrollere enhver, der udfører eller har udført kliniske forsøg med lægemidler.

Lægemiddelstyrelsens repræsentanter har mod behørig legitimation og uden retskendelse adgang til virksomhederne, sygehusene, praksis og lign. Lægemiddelstyrelsen kan kræve alle oplysninger, der er nødvendige for kontrolvirksomheden. Lægemiddelstyrelsen har adgang til indsig i patientjournaler og lign., såfremt patienten eller forsøgspersonen i forbindelse med deltagelsen i forsøget skriftligt er informeret om Lægemiddelstyrelsens journaladgang«.

Fig. 1. § 24, stk. 11 i lov om lægemidler.

Endvidere kan det vælges at foretage inspektion af et forsøg, fra hvilket resultaterne indgår som dokumentation i en registreringsansøgning.

Når det er besluttet at foretage inspektion af et givet forsøg, tages der almindeligvis telefonisk kontakt til det firma eller den læge, der står for gennemførelsen af forsøget, for at fastlægge datoer for inspektionen. Disse vil efterfølgende blive bekræftet skriftligt over for de parter, hvor inspektionen vil blive foretaget. Der er til dato ikke foretaget uanmeldte inspektioner, dels fordi det er vigtigt at relevante nøglepersoner er til stede ved inspektionen, dels fordi det kun til en vis grad er muligt at rette op på eventuelle problemer.

Frem til 1999 var det kun forsøg, der var anmeldt som GCP-forsøg, der blev valgt til inspektion, men i 1999 påbegyndtes inspektion af de såkaldte non-GCP-forsøg; dvs. forsøg der er anmeldt til ikke at gennemføres med efterlevelse af GCP-regelsættet. I 2000 gennemførtes den første inspektion af et veterinært lægemiddelforsøg.

De afvigelser, der konstateres ved inspektionerne, varierer meget og spænder fra manglende dokumentation ved ændring af registrerede data eller andre rettelser til forkert beregning af dosis til forsøgspersonen.

Ved inspektionerne hos sponsor konstateres det jævnligt, at man ikke har fået opdateret sine interne instrukser (SOP'er) rettidigt, ligesom den interne kvalitetssikring ved gennemførelse af audit er utilstrækkelig. Et andet punkt, hvor der ofte konstateres afvigelser, er sponsors monitoring af forsøg. Denne er ikke altid gennemført i overensstemmelse med den forud fastlagte plan, og firmaets interne gennemgang af de rapporter, som monitorerne udarbejder efter et monitoreringsbesøg, er ofte utilstrækkelig, idet sponsor ofte ikke følger op på forhold, der er omtalt af monitor. Endvidere foreligger der jævnligt ikke dokumentation for, at forsøgsmedicinen er fremstillet i henhold til GMP-reglerne.

Hos investigatorerne forekommer det jævnligt, at der ikke er dokumentation for, at anden tidligere og ifølge protokollen ikke tilladt medicin er seponeret rettidigt, eller for at f.eks. resultater af blodprøver, røntgenbilleder, ekg-udskrifter e.l. er vurderet. Der er endvidere af og til afvigelser relateret til inklusionen af forsøgspersonerne. Der kan være benyttet en forkert udgave af den skriftlige patientinformation/samtykkeerklæring eller samtykket er ikke dateret af forsøgspersonen selv.

Antallet af forsøg, der er inspiceret pr. år, har varieret en del (**Tabel 1**). Lægemiddelstyrelsen forventer fremover at gennemføre inspektion af 15-25 kliniske forsøg om året, hvilket svarer til 5-8% af det antal forsøg, der årligt godkendes.

Ud over inspektioner som de her beskrevne gennemføres der også inspektioner som led i vurderingen af de såkaldte centrale ansøgninger om markedsføringstilladelse for

lægemidler indsendt til Lægemiddelagenturet i London. Disse inspektioner foretages oftest af et team af inspektører fra forskellige EU-lande. Et mindre antal af denne type inspektioner, der også vil kunne omfatte sponsorer og/eller investigatorer i Danmark, er gennemført de seneste år, og antallet heraf må forventes øget i takt med, at flere og flere ansøgninger om markedsføringstilladelse for hele EU fremsendes til Lægemiddelagenturet.

Summary

Erik Jacobsen & Irene Stilbo: The inspection by The Danish Medicines Agency of the conduct of clinical trials with drugs.

Ugeskr Læger 2003;165:1656-8.

An official review by the regulatory authorities of the conduct of a clinical trial is called a GCP-inspection and is an important element of Good Clinical Practice. The Danish Medicines Agency initiated GCP-inspections in Denmark in 1992. The article gives a short description of the inspections together with a few examples of findings during the inspections.

Reprints: Erik Jacobsen, Vilhelm Bergsøes Allé 13, DK-2860 Søborg.

Antaget den 11. marts 2003.

Lægemiddelstyrelsen, København.

Litteratur

1. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ich/013595en.pdf/> febr., 2003.
2. Lov om lægemidler, jf. Sundhedsministeriets lovbekendtgørelse af lov nr. 656 af 28. juli 1995 om lægemidler.
3. <http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-4/home.htm/> febr., 2003.

Tabel 1. Antal inspicerede forsøg.

1997	1998	1999	2000	2001
8	9	11	27	15