

search constituting the basis of half of the drugs developed by the private companies. The Danish private drug research amounts to six billion DKK per year, corresponding to the estimated price of the development of one new drug. The development shows a negative tendency. There are doubts about the scientific credibility, the number of new drugs is declining, drug development costs are rising, and the competitiveness in Europe is declining compared with the one of The United States. Continued improvement of Danish drug development can be achieved by stimulation of the public research related to drug development.

Reprints: *Henrik Enghusen Poulsen*, Klinisk Farmakologisk Afdeling Q 7642, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: henrikep@rh.dk

Antaget den 21. marts 2003.

H:S Rigshospitalet, Klinisk Farmakologisk Afdeling Q 7642.

Litteratur

1. <http://www.citizen.org/publications/index.cfm?sectionID=101&criteria=Rx+R%26D+Myths/> marts 2003.
2. European Federation of Pharmaceutical Industries and associations EFPIA Annual Report – 2001-2002. http://www.efpia.org/6_publ/annual/Report2002.pdf/ marts 2003.
3. Dimasi JA. Risk in new drug development approval success rates for investigational drugs. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:297-307.
4. Reichert JM, Milne C-P. Public and private sector contributions to the discovery and development of "impact" drugs, a Tufts Center for the Study of Drug Development white paper. Boston MA: The Center, 2001.
5. Bjerrum OJ. New safe medicines faster: a proposition for a pan-European effort. *Nat Rev Drug Discov* 2002;1:395-8.
6. Bekelman JE, Li Y, Gross CP. Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review. *JAMA* 2003;289:454-65.
7. Cech TR, Egan LW, Doyle C et al. The biomedical research bottleneck. *Science* 2001;293:573.
8. http://www.citizen.org/congress/reform/drug_industry/contribution/articles.cfm?ID=799/ marts 2003.

Medicinalfirmaers rolle og ansvar ved lægemiddelforsøg

OVERSIGTSARTIKEL

Anders Dejgaard & dr.med.vet. Mads Krogsgaard Thomsen

Resumé

En stor del af den kliniske forskning i Danmark udgøres af lægemiddelforsøg sponsoreret af lægemiddelindustrien. Alle disse undersøgelser udføres i henhold til *good clinical practice* (GCP) og nødvendiggør et tæt samarbejde imellem de udførende læger og lægemiddelindustrien. Det er et fælles anliggende, at der sikres et højt fagligt og videnskabeligt niveau, samtidig med at de deltagende patienters interesser varetages på bedst tænkelig vis. En række forordninger, love og etiske konventioner skal sikre, at dette sker. I denne artikel beskrives de roller og det ansvar, lægemiddelfirmaer har for at til sikre efterlevelse af ovenstående regler.

Hvad er klinisk lægemiddeludvikling

I lægemiddeloven (1) defineres kliniske afprøvninger som værende en systematisk klinisk lægemiddelvurdering, der har til hensigt at frembringe eller efterprøve viden om lægemidlets kliniske effekt og/eller bivirkninger (herunder farmakodynamik), og undersøgelse af lægemidlets skæbne i den menneskelige organisme (farmakokinetik).

Forud for markedsføring af et nyt lægemiddel kræves der en række undersøgelser på dyr og mennesker for at vurdere og dokumentere klinisk effekt og bivirkningsprofil (2). Ved de initiale undersøgelser på mennesker vurderer man tolerabilitet, og de udføres på raske frivillige forsøgspersoner. Det er typisk undersøgelser, hvor man i kohorter på

8-12 personer giver stigende doser af det potentielle lægemiddel og observerer for forekomst af bivirkninger. Hermed etableres den maksimalt tolerable dosis. Den første dosis fastsættes ud fra viden, der er genereret i forbindelse med de prækliniske undersøgelser på dyr. Desuden etableres i et akut doseringsregimen farmakokinetik og dynamik med fastlæggelse af tid til maksimal koncentration (t_{max}), maksimal koncentration (C_{max}), *mean residence time* (MRT), fordelingsvolumen (V_d), halveringstid ($T_{1/2}$) etc. Initialt udføres et enkelt-dosisforsøg, og derefter måles de samme parametre i et multipelt doseringsstudie. Yderligere aspekter af absorption, distribution, metabolisme og ekskretion (ADME) vurderes også i denne fase af lægemiddeludviklingen, der kaldes fase 1.

I fase 2 undersøges lægemidlet for første gang i patienter. Formålet med denne fase er at dokumentere effekt og etablere dosisregimen og dosisrespons i patientpopulationen inklusive bestemmelse af det terapeutiske dosisinterval. Dette er typisk placebokontrollerede studier på 300-500 patienter, der – afhængig af indikation – har en behandlingsvarighed fra uger til måneder.

I fase 3 afprøves lægemidlet afhængig af indikationen i 1.000-3.000 patienter, der skal være repræsentative for den patientpopulation, der siden hen skal behandles med det pågældende præparat. Formålet er at konfirmere effektfund fra fase 2 og afdække eventuelle mere sjældne bivirkninger. Studier i fase 3 er typisk sammenlignende undersøgelser med aktive kontrolpersoner, der repræsenterer eksisterende terapeutiske interventioner til den undersøgte indikation. Parallelt med fase 2 og fase 3 laves farmakologiske studier i specielle populationer såsom ældre, børn og nyre- og leverinsufficente patienter. Desuden undersøges for inter-

aktion med måltider og andre lægemidler, specielt lægemidler, der har samme metaboliske nedbrydningsvej og kan tænkes brugt af den givne patientgruppe.

Individuelle rapporter over alle ovennævnte fase 1-3-studier samt sammenskrivninger til belysning af effekt og sikkerhed på tværs af gennemførte studier indsendes derefter sammen med anden dokumentation til endelig godkendelse hos myndighederne, for at man kan opnå tilladelse til markedsføring af lægemidlet (3). Denne godkendelsesprocedure tager typisk 1-2 år. I denne periode foretages der yderligere såkaldte fase 3b-studier, f.eks. til belysning af lægemidlets effekt hos specielle undergrupper og/eller yderligere sammenlignende undersøgelser med eksisterende lægemidler for mere præcis karakteristik af det nye lægemiddels plads i behandlingen. Det totale antal studier, der kræves til godkendelse af et lægemiddel, er meget ofte over 50 og involverer imellem 3.000 og 6.000 patienter. Tidshorisonten er typisk 5-7 år fra det første singledosisstudie til afslutning af de store fase 3a-studier. I fase 3b varierer antallet af studier, men mere end 25 studier med i alt et firecifret antal patienter er ikke ualmindeligt. Efter myndighedernes godkendelse gennemføres fase 4-studier, der iværksættes for at udvide erfaringen med allerede registrerede lægemidler og identificere den optimale brug af produktet under lokale forhold. Alle disse studier gennemføres i et tæt samarbejde imellem lægemiddelindustrien og læger som beskrevet nærmere i det følgende.

Lægemiddelforsøg i Danmark

Danmark her en fremtrædende placering inden for klinisk forskning og bidraget til international klinisk lægemiddeludvikling er højt vurderet ud fra befolkningstallet. Baggrunden er, at vi har veluddannede læger, gode forsknings-traditioner, et velfungerende hospitalsvæsen og en velfungerende primærsektor, god adgang til edb, gode patientregistre, villige og velkarakteriserede patienter, relativt vel-etablerede *good clinical practice* (GCP)-procedurer, et anerkendt og velfungerende videnskabetisk komité-system, en internationalt velanskreven lægemiddelstyrelse og en stor forskende lægemiddelindustri, samt at vi er anerkendt af internationale sundhedsmyndigheder som et land, der leverer høj kvalitet af klinisk forskningsdata. Vi skal dog sikre, at vi også fremover tildeler denne del af sundhedssektoren tilstrækkelige resurser, så vi kan vedligeholde disse kompetencer på et konkurrencedygtigt niveau. Resurseknaphed i det offentlige sundhedsvæsen er i øjeblikket ved at fratage os ovenstående kompetitive kompetencer.

I 2001 gennemførtes i Danmark ca. 300 lægemiddelspecifikke protokoller, hvoraf to tredjedele var sponsoreret af industrien med et beløb svarende til 1,3 mia. kr. Omkring 1.400 centre var involveret, og cirka 16.000 patienter deltog. Heraf var 2% fase 1-, 10% fase 2-, 66% fase 3- og 22% fase 4-studier. Det er dog bekymrende, at antallet af studier er for nedadgående og således er reduceret med cirka 50% igennem de seneste seks år. Dette fald skyldes formentlig en kombination af stagnerende/dalende offentlige resurser til området, en vigende forskningsinteresse hos yngre læger, at de enkelte studier bliver større og involverer flere centre,

en langsom implementering af GCP visse steder, stigende økonomiske udgifter forbundet med klinisk forskning og en stigende global konkurrence om deltagelse i lægemiddeludvikling.

Regulering af lægemiddelundersøgelser

Lægemiddelforskning er et meget reguleret område, hvor der eksisterer en lang række nationale og internationale regelsæt, der detaljeret beskriver, hvad der kræves af dokumentation, for at et lægemiddel kan godkendes til markedsføring. Da et lægemiddel næsten altid afprøves til godkendelse over hele verden, bliver man ved alle undersøgelser nødt til at følge fællesnævneren for alle disse regler. Dette muliggøres bl.a. ved implementering af det globale Common Technical Document, der er beskrevet andetsteds (3). Samtidig findes der regler, hvor man for det enkelte studie beskriver, hvordan man sikrer efterlevelse af normerne for god etik og beskyttelse af den enkelte patients interesser (4). Endvidere er det beskrevet, hvilke prækliniske undersøgelser der skal være gennemført, før afprøvning af forskellig varighed på mennesker påbegyndes, hvordan studierne skal gennemføres og godkendes af myndigheder og etiske komiteer, hvorledes GCP overholdes, og endelig hvordan data skal afrapporteres. Alle disse retningslinjer kan findes på de respektive sundhedsmyndigheders hjemmesider (5, 6). Disse forordninger kræver, at ethvert lægemiddelfirma har et sæt opdaterede procedurer såkaldte *standard operating procedures*, hvor man nøje beskriver, hvordan firmaet håndterer klinisk lægemiddeludvikling på en måde, der er forenelig med gældende regler. Det ligger uden for rammerne af denne artikel at beskrive alle disse regler, hvorfor vi kun skal kommentere områder, hvor man redegør for rolle og ansvarsfordeling imellem lægemiddelindustri som sponsor og læge som investigator.

Ansvarsfordeling for studiestart

Fase 1-3-studier sker typisk på lægemiddelfirmaets initiativ, mens fase 4-studier kan ske på initiativ af både læger og lægemiddelindustri. Ved førstnævnte studier henvender man sig fra lægemiddelindustrien til lægen. Dette sker med baggrund i, at den enkelte læge har for protokollen relevante patienter i sin klinik, tidligere har lavet lignende undersøgelser, interesserer sig for den givne protokols problematik, tidligere har dokumenteret kendskab til GCP og råder over de nødvendige faciliteter til at gennemføre studiet forsvarligt. Alle disse forhold skal kunne dokumenteres. Forsøgsprotokollen, hvis opbygning er dikteret af internationale GCP-regler, udfærdiges af firmaet efter diskussion med lægen. Her er det vigtigt, at lægen kommenterer designet, vurderer om de beskrevne patienter forefindes, og om de foreslåede procedurer kan gennemføres. Firmaet leverer desuden en investigator brochure (IB), hvor man på opdateret vis beskriver, hvad man besidder af præklinisk og klinisk viden om det givne stof, der ønskes afprøvet. Det er derefter lægens ansvar at læse denne dokumentation nøje igennem og tage stilling til, om han mener, at det er forsvarligt og ønskværdigt at gennemføre det foreslåede studie.

Der skal udfærdiges en skriftlig økonomisk aftale imellem det sponsorerende firma og de deltagende læger. Indholdet af denne aftale skal medsendes til den videnskabetiske komité. Endvidere skal det informerede samtykke til patienten også indeholde information om den økonomiske støtte, der gives til projektet, hvordan den betales og oplysninger om de deltagende lægers økonomiske tilknytning til f.eks. virksomheder, der har interesser i det pågældende projekt. Disse regler, der er forankret i loven om det videnskabetiske komitéssystem, er for tiden til revision, da praksis har vist, at reglerne bliver fortolket og brugt meget uensartet. Det er vigtigt, at der er den fornødne åbenhed på dette område, dog uden at detailoplysninger til patienter får sådan en karakter, at andre væsentlige informationer drukner i mængden. En bagatelgrænse for, hvilke økonomiske oplysninger der skal gives i forbindelse med projekter – både hvad angår størrelse og oplysningernes tidsmæssige relevans – burde implementeres, som det er kendt fra de amerikanske regler.

Forud for start af projektet arrangerer lægemiddelfirmaet investigatormøder, hvor alle medvirkende læger og eventuelt sygeplejersker deltager. Her diskuteres den endelige protokols indhold, rapportering om bivirkninger, håndtering af studiemedicin, dataskemaer og andet, der er relateret til det givne studie. Når protokollen med patientinformation har fundet sin endelige udformning, er det lægens ansvar at fremsende den til Lægemedelstyrelsen og den videnskabetiske komité til godkendelse (7). Endvidere skal undersøgelsen anmeldes til Datatilsynet. Hvis undersøgelsen inddrager almen praksis, indsendes anmeldelse til Multipraksisudvalget. Det er også lægemiddelfirmaets pligt at sikre, at der er de nødvendige ansvarsforsikringer, hvis patienterne lider overlast på grund af forsøgsmedicin eller protokollens procedurer.

Ansvarsfordeling under studiet

Når de nødvendige godkendelser foreligger fra Lægemedelstyrelsen og de videnskabetiske komitéer, vil firmaet fremsende den nødvendige studiemedicin til lægen. Det er firmaets ansvar, at al medicin er fremstillet i henhold til retningslinjerne for god fremstillingspraksis for humanmedicinske lægemidler. Lægen kan nu indkalde patienter til orientering, sikre informeret samtykke, screening og inkludering i studiet i henhold til de i protokollen beskrevne in- og eksklusionskriterier. For hvert besøg udfyldes pr. patient de skemaer, der var medsendt protokollen (*patient case record forms*: PCRF), og nødvendige oplysninger nedskrives i patientens journal, hvilket udgør dokumentation for de data, der senere skal bruges i de statistiske beregninger. Det bliver mere og mere almindeligt, at disse data ved hvert patientbesøg indtastes elektronisk direkte af lægen og som sådan kan sendes direkte videre til databehandling i firmaet. Herved opnås et langt hurtigere overblik over eksempelvis bivirkninger, der kan påvirke det videre studieforløb.

Firmaet vil under hele studiet regelmæssigt lave monitoreringsbesøg, hvor udfyldte patientskemaer samles sammen, og hvor det sikres, at de i protokollen angivne proce-

durer overholdes, samt at data på patientskemaerne er i overensstemmelse med data i journalerne og andre originaldata. Det kontrolleres også, at bivirkninger er blevet rapporteret som foreskrevet. Det er vigtigt under disse monitoreringsbesøg, at lægen kan få besvaret alle uklarheder og spørgsmål, der er opstået undervejs, og at han/hun kan få løst opståede problemer. Under og efter forsøget kan der blive udført inspektion på den kliniske afdeling, hvilket enten udføres af firmaets kliniske auditorer, Lægemedelstyrelsen eller en anden relevant sundhedsmyndighed. Formålet med disse »audit« er at sikre, at studiet udføres i henhold til GCP.

Efter studiestart kan det blive nødvendigt at foretage ændringer i forsøgsprotokollen. Sådanne ændringer skal, hvis de er væsentlige og kan få indvirkning på forsøgspersoners sikkerhed, indberettes til Lægemedelstyrelsen og det videnskabetiske system. Alle øvrige nye væsentlige oplysninger om det undersøgte stof skal endvidere indberettes til de samme myndigheder. Eventuelt kan man med Lægemedelstyrelsen diskutere konsekvensen af sådanne oplysninger for igangværende forsøg. Det er under hele studiet firmaets og lægens pligt at beskytte den deltagende patient. Det kan i yderste konsekvens medføre, at man på baggrund af nye data må lave væsentlige ændringer, standse et igangværende studie eller søge informeret samtykke på ny på basis af de seneste data.

Samarbejde efter studieafslutning

Når de sidste data er indtastet i den studiespecifikke database, afholdes der møde imellem investigator og firmaet, hvor man afklarer udestående spørgsmål vedrørende data, det såkaldte *clean file*-møde. Herefter læses databasen, og de statistiske beregninger bliver udført efter retningslinjer, der er beskrevet i den statistiske analyseplan, der blev udarbejdet samtidig med protokollen. Firmaets statistikere laver disse analyser. Når resultaterne er færdigbearbejdet, holdes der et afsluttende møde imellem firmaets monitorer, statistikere, de deltagende læger og sygeplejersker til orientering og diskussion af resultaterne. Baseret på den statistiske rapport færdiggøres den endelige rapport til myndighederne, hvilket gøres i et samarbejde imellem firmaets *medical writers* og investigator.

Det er et fælles ansvar at sikre, at studiet bliver publiceret. Manuskript til publikation af studiet i et lægetidsskrift vil typisk blive skrevet af den udførende læge på basis af ovenstående studierapport med støtte fra firmaets statistikere og *medical writers*. Hvis offentliggørelsen kan have konsekvens for en patentansøgning, skal der laves en publiceringsstrategi imellem parterne, således at der tidsmæssigt udvises rettidig omhu mht. etablering af et tidsrum til indsendelse af patentansøgning. Der har været en del debat om, hvorvidt alle studier specielt med negativt udfald bliver publiceret. Det er i henhold til Helsinki-deklarationen foreskrevet, at man skal søge alle studier publiceret, hvilket også efter vores bedste viden sker, men negative data kan være svære at få antaget som originalartikler i medicinske tidsskrifter. Deltagelse på forfatterlisten vil afgøres i henhold til de givne regler i Vancouver-konventionen.

Samarbejdsaftalen

Som noget unikt har Den Almindelige Danske Lægeforening (DADL) og Lægemiddelindustriforeningen (Lif) indgået en samarbejdsaftale om kliniske afprøvninger mellem lægestand og lægemiddelindustri (8). Formålet er at sikre, at den nødvendige udvikling af nye lægemidler sker på et højt fagligt og videnskabeligt niveau, og at det nødvendige samarbejde gennemføres på en sådan måde, at lægestand og lægemiddelindustri optræder klart uafhængige, hvorved pressionsmuligheder og afhængighedsforhold udelukkes, såvel videnskabeligt som økonomisk. Såvel læger som lægemiddelindustri har ansvaret for, at kliniske afprøvninger gennemføres i overensstemmelse med internationale etiske konventioner, nationale love og bekendtgørelser om videnskabetisk komitéssystem samt bekendtgørelser om biomedicinske forsøgsprojekter. Endvidere skal vejledninger for kliniske afprøvninger (GCP) respekteres, og DADL's kollegiale og etiske regler skal overholdes. I samarbejdsaftalen er det præciseret, hvad der kræves af industrien og de deltagende læger i forbindelse med udførelse af kliniske undersøgelser, offentliggørelse af resultater, økonomi og sponsering. Vi anser dette initiativ for at være meget væsentligt for en gensidig forståelse af, hvad der forventes af de to parter og for en åbenhed omkring dette vigtige samarbejde imellem industri og lægestand.

Åbenhed er en forudsætning for, at vi ikke ender i negativt ladede diskussioner vedrørende kliniske lægemiddelafprøvninger. Dette kan ingen af de involverede parter, inklusive patienterne være interesseret i. En sådan unødigt mistænkeliggørelse af de nødvendige lægemiddelafprøvninger kan i sidste ende medføre, at disse flyttes ud af Danmark, hvilket ud fra fagligt-videnskabelige og beskæftigelsesmæssige overvejelser ville være en uheldig udvikling.

Summary

Anders Dejgaard & Mads Krogsgaard Thomsen: The roles and responsibilities of the pharmaceutical industry in clinical testing.

Ugeskr Læger 2003;165:1676-9.

A major part of clinical research in Denmark involves clinical testing of pharmaceuticals sponsored by the pharmaceutical industry. All these trials are carried out according to Good Clinical Practice (GCP) and necessitate a close working relationship between responsible investigators and the pharmaceutical industry. It is of mutual interest that these trials should have a high scientific standard and that the integrity of patients always has the highest priority. Many guidelines, laws and conventions regulate this area to ensure the fulfilment of these goals. In the present article, we describe the roles and responsibilities that pharmaceutical companies have to comply with.

Reprints: Anders Dejgaard, Novo Nordisk A/S, Krogshøjvej bygning 9E, DK-2880 Bagsværd.

Antaget den 7. marts 2003
Novo Nordisk A/S, Bagsværd.

Litteratur

1. Bekendtgørelse no. 656 af 28. juli 1995 af lov om lægemidler. <http://www.retsinfo.dk/GETDOCM/ACCN/A199500656229-REGL/jan.2003>.
2. International conference on harmonization. ICH Harmonised Tripartite Guideline. General Considerations for clinical trials. <http://www.ich.org/pdf/ICH/e8.pdf/jan.2003>.
3. Kock M, Thomsen MK. Kontakt og dialog mellem et lægemiddelfirma og de globale registreringsmyndigheder under et forsknings- og udviklingsforløb. Ugeskr Læger 2003;165:1649-52.
4. World Medical Association. Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human subjects. Last amended by 52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, 2000. <http://www.wma.net/e/policy/17-c.e.html/jan.2003>.
5. International conference on harmonization. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Good Clinical Practice. <http://www.ich.org/pdf/ICH/e6.pdf/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. <http://europa.eu.int/eur-lex/pri/da/oj/dat/2001/I/121/I12120010501da00340044.pdf/jan.2003>.
7. Lægemiddelstyrelsen. Vejledning om anmeldelse af kliniske forsøg med lægemidler på mennesker http://www.laegemiddelstyrelsen.dk/laegemiddel/kliniske/vejl/vejl_klin_fors_hum.doc/maj.2002.
8. Samarbejdsaftale om kliniske afprøvninger mellem lægestand og lægemiddelindustri. Den Almindelige Danske Lægestand og Lægemiddelindustriforeningen. <http://www/lifdk.dk/Upload/bilag/489.pdf/marts.2003>.