

4. World Medical Association. Declaration of Helsinki, 5. udgave. Edinburgh: WMA, 2000. Plus Note of Clarification on Placebo Controlled Trials. *BMJ* 2001;323:913.
5. Council of Europe. Convention on Human Rights and Biomedicine. Oviedo: Europarådet, 1997.
6. European Union. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council, 4. april 2001.
7. Forskningsministeriets Bekendtgørelse nr. 933 af 15. december 1998 om Udvalgene Vedrørende Videnskabelig Uredelighed.
8. Riis P. The Concept of scientific dishonesty: ethics, value systems, and research. I: Lock S, Wells F, Farthing M, eds. *Fraud and misconduct in biomedical research*. 3. udg. London: BMJ Books, 2001.
9. Nuffield Council of Bioethics Working Party. *The ethics of research related to health care in developing countries*. London: Nuffield Foundation, 2002.
10. UNESCO. *The Universal Declaration of the Human Genome and Human Rights: from Theory to Practice*. Geneva: UNESCO, 2000.

Nye lægemidler og europæiske godkendelsesprocedurer

The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products' rolle

STATUSARTIKEL

Mark A. Ainsworth

Med oprettelsen og udbyggelsen af EU er der gradvist sket en ændring af den måde, hvorpå nye lægemidler godkendes i Europa. Mens lægemiddelgodkendelse tidligere alene var et nationalt anliggende for medlemsstater, har Europa-Kommissionen nu også bemyndigelse til at godkende nye lægemidler. En sådan EU-godkendelse, kaldet en central godkendelse, er retsgyldig i alle 15 EU-lande og kræver ikke national godkendelse. Siden 1995 har det været et krav, at alle nye bioteknologisk fremstillede lægemidler skal godkendes på EU-plan. For nye lægemidler, der ikke er fremstillet bioteknologisk, er det fortsat valgfrit, om man vil benytte den nationale procedure eller EU-proceduren; men en stor del af lægemiddelfirmaerne vælger at benytte den centrale EU-procedure også for disse lægemidler. Den stigende betydning af lægemiddelgodkendelse gennem EU-systemet har naturligt medført, at de centrale EU-myndigheder har fået en øget indflydelse på lægemiddeludviklingen, herunder på kliniske udviklingsprogrammer/lægemiddelforsøg i de enkelte medlemsstater. I det følgende beskrives den centrale (EU) godkendelsesprocedure, og EU-godkendelsessystemets indflydelse på lægemiddelforsøg i de enkelte medlemsstater.

Den europæiske godkendelsesprocedure

Formelt udstedes europæiske lægemiddelgodkendelser (markedsføringstilladelser) af Europa-Kommissionen; men selve den bagvedliggende vurdering af, om lægemidlets kvalitet, sikkerhed og effekt er acceptabel, varetages af det europæiske lægemiddelagentur, The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), der er beliggende i London, og dets videnskabelige komité, Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Mens EMA er en administrativ enhed under Europa-Kommissionen, består CPMP af 30 medlemmer, der er udpeget direkte af de enkelte nationalstater (to medlemmer pr. land). To af CPMP's medlemmer, bistået af eksperter fra deres nationale

lægemiddelgodkendelsesmyndigheder, fungerer på skift som hovedansvarlige for vurderingen af de enkelte lægemidler. En stor del af den egentlige lægemiddelvurdering varetages således forsåt på nationalt plan. På baggrund af de to hovedansvarlige CPMP-medlemmers vurderingsrapporter (og en efterfølgende videnskabelig diskussion) beslutter CPMP ved kvalificeret flertal, hvor mindst 16 medlemmer skal stemme for, om man kan anbefale, at lægemidlet godkendes til markedsføring i EU. I tilfælde af en positiv CPMP-udtalelse udsteder kommissionen en markedsføringstilladelse gældende for hele EU.

EMA/CPMP-retningslinjer for klinisk lægemiddeludvikling

Som den myndighed, der skal afgøre, om et nyt lægemidels kvalitet, sikkerhed og effekt er acceptabel, har EMA og CPMP en forpligtelse til at vejlede lægemiddelindustrien om, hvilke krav man stiller i den forbindelse. I samarbejde med lægemiddelgodkendelsesmyndigheder i USA og Japan har man derfor udfærdiget International Conference of Harmonisation (ICH) Guidelines (1), der omhandler generelle principper for, hvorledes et lægemidels kvalitet, sikkerhed og effekt skal dokumenteres. Endvidere har man i EMA/CPMP (bistået af diverse ekspertgrupper) udarbejdet mere specifikke vejledninger gældende for EU. Disse vejledninger, kaldet Note for Guidance eller Points to Consider (2), henvender sig primært til lægemiddelindustrien, idet de for mere specifikke områder end ICH Guidelines detaljeret beskriver, hvilke krav man fra myndighedernes side stiller til dokumentationen for nye lægemidler. For så vidt angår sikkerhed og effekt har man fra EMA/CPMP's side således fastlagt krav til, hvilke type kliniske undersøgelser der bør foreligge for at opnå godkendelse af lægemidler inden for en række specifikke terapiområder, f.eks. hjerteinsufficiens, depression og apopleksi. Disse vejledninger er ofte detaljerede og omhandler valg af design, kontrolgrupper, studiepopulation, effektmål, statistisk analyse osv. Vejledningerne har derfor stor betydning for, hvorledes kliniske forsøg designes af lægemiddelindustrien. I og med at en

meget stor del af den kliniske lægemiddelforskning i dag er sponsoreret af lægemiddelindustrien med det formål at opnå lægemiddelgodkendelse, får disse vejledninger også betydning for læger, der udfører kliniske lægemiddelundersøgelser. Det skal dog understreges, at de omtalte vejledninger ikke er bindende i juridisk forstand. Afvigelser fra vejledningerne kan accepteres, såfremt de på passende vis kan retfærdiggøres. Vejledningerne undergår løbende revision for at afspejle den eventuelle udvikling på det givne område.

EMEA/CPMP-rådgivning vedrørende klinisk lægemiddeludvikling

Om end de ovenfor anførte vejledninger vil besvare mange af de spørgsmål, der måtte opstå i forbindelse med design af lægemiddelforsøg, vil der ofte være uklarheder med hensyn til, hvorledes et givent forsøg eller et givent udviklingsprogram bør designes, for at man med rimelighed kan forvente, at det vil leve op til EMEA/CPMP's krav. For også i disse situationer at kunne vejlede lægemiddelindustrien har CPMP nedsat en gruppe af eksperter (Scientific Advice Review Group), der efter anmodning fra et lægemiddelfirma giver konkrete råd vedrørende lægemiddeludvikling, herunder rådgivning vedrørende design af kliniske studier og omfanget af kliniske studier, der er nødvendige for at kunne opnå godkendelse af et givent lægemiddel til en given indikation. Det råd (*scientific advice*), som gruppen giver, er ikke juridisk bindende, men vil dog til en vis grad forpligte firmaet (afvigelser skal således kunne retfærdiggøres på overbevisende måde) og vil dermed også være vigtigt for de læger, der udfører de industrisponsorerede lægemiddelforsøg.

Perspektiver

I takt med at EU får større og større betydning for godken-

delsen af nye lægemidler i EU-lande, vil EU's godkendelsesagentur EMEA og den videnskabelige komité CPMP gennem vejledninger for og konkret rådgivning om klinisk lægemiddelforsøg få tiltagende indflydelse på, hvilke lægemiddelforsøg, der udføres i EU-landene, og hvordan disse forsøg skal designes.

Summary

Mark A. Ainsworth: New drugs and European procedures of approval.

Ugeskr Læger 2003;165:1648-9.

Whereas regulatory drug approval in Europe previously was the responsibility of national authorities, innovative new drugs are now being approved by the European Commission instead. Through its agency for drug evaluation (EMA), the Commission provides guidance on the clinical documentation necessary to obtain regulatory approval for new drugs. As a large proportion of clinical drug trials is sponsored by industry and aims at obtaining regulatory approval, the guidance provided by EMA will have increasing influence on clinical drug research in Europe.

Reprints not available. Correspondence to: *Mark A. Ainsworth*, Afdeling for Lægemiddelgodkendelse, Lægemiddelstyrelsen, Frederikssundsvej 378, DK-2700 Brønshøj.

Antaget den 5. marts 2003.

Lægemiddelstyrelsen, Afdeling for Lægemiddelgodkendelse.

Litteratur

1. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human use. www.ich.org/ okt. 2002.
2. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. www.emea.eu.int/indexh1.htm/ okt. 2002.

Kontakt og dialog mellem et lægemiddelfirma og de globale registreringsmyndigheder under et forsknings- og udviklingsforløb

OVERSIGTSARTIKEL

*Cand.pharm. Marianne Kock &
dr.med.vet. Mads Krosgaard Thomsen*

Resumé

Kontakt mellem lægemiddelfirmaer og såvel lokale som globale registreringsmyndigheder sker gennem hele udviklingsforløbet af et lægemiddel og specielt, når der skal påbegyndes et klinisk studie. Denne kontakt er vigtig for både firmaet og myndighederne, da begge parter hele tiden holdes informeret om den løbende udvikling, herunder om de

eventuelle uventede fund i forbindelse med udviklingen af lægemidlet. Myndighedsdialog sikrer, at myndighederne og firmaerne udnytter deres resurser bedst muligt, og dermed at patienterne får adgang til nye, sikre og effektive lægemidler hurtigt.

Nærværende artikel beskriver med eksempler den kontakt, der er mellem lægemiddelfirmaer og sundhedsmyndigheder inden, under og efter klinisk afprøvning af nye lægemidler (**Fig. 1**).

Lægemiddeludvikling er i dag et globalt anliggende, således at krav fra alle relevante landes sundhedsmyndigheder tages i betragtning. Dialogen bibringer myndighederne et