

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 lægemiddelin-dustri, 18.09.00. Lægeforeningens Vejviser 2001/2002. København: Lægeforeningens forlag, 2001:100-01.
11. Jørgensen A, Fabricius S, Nexø E et al. GCP-enheden ved Århus Universi-tetshospital. 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, lægemiddelin-dustrien 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 for-kert eller ufuldstændigt grundlag, kan få omfattende skade-lige konsekvenser.

Denne erkendelse er ikke ny. En skandale i USA, hvor et sulfapræparat til børn dræbte mere end 100, førte til *Frank-lin 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 menne-sker. I 1980'erne fulgte flere europæiske lande med til-svarende retningslinjer. Disse GCP-retningslinjer bygger på Helsinki-deklarationens principper, men er mere detaljerede.

Lægemiddelin-dustrien i USA, Europa og Japan tog sam-

men med nationale og overnationale myndigheder initiativ til International Conference on Harmonisation (ICH) i 1990. Hensigten var at harmonisere regler og retningslinjer for udvikling og afprøvning af lægemidler. Siden har ICH udarbejdet en række retningslinjer, herunder ICH-GCP (2). Disse har siden 1995 vejledt lægemiddelindustrien i udførelsen af de fase I-, II- og III-forsøg, den har været sponsor for.

Direktivets indhold

Direktivet fastsætter, at GCP-retningslinjerne skal indarbejdes i de nationale love og administrative bestemmelser inden den 1. maj 2003. Fra den 1. maj 2004 skal alle lægemiddelforsøg (fase I-IV) følge direktivet. GCP omfatter hermed også investigatorinitierede lægemiddelforsøg, hvor den kliniske forsker både er investigator og sponsor (den der igangsætter, leder og/eller finansierer et klinisk forsøg).

Indførelsen af GCP har til hensigt at sikre at: 1) Investigatorer og øvrige forsøgsmedarbejdere har de nødvendige uddannelsesmæssige forudsætninger, 2) alle forsøgsdeltagere er sufficent informerede og har afgivet informeret samtykke, 3) bias reduceres mest muligt, dvs. at der benyttes adækvate metoder til randomisering, blinding og *intention-to-treat*-analyse (3, 4), 4) større randomiserede forsøg sikres overvågning af uafhængige datamonitorerings- og sikkerhedskomiteer, og 5) data er korrekte og valide.

I direktivet præciseres, hvordan GCP skal udføres, og en række andre forhold, herunder at: 1) forsøgspersoner skal have et kontaktpunkt, hvorfra de kan opnå yderligere oplysninger, 2) der er skærpede krav til forsøg med mindreårige eller umyndiggjorte, 3) svarfristen ved anmeldelse til de videnskabetiske komiteer er højst 60 dage, og der er kun en udtalelse pr. land i multicenterforsøg, 4) indsigelsesfristen er højst 60 dage fra den kompetente nationale myndighed (i Danmark Lægemedelstyrelsen), 5) alle forsøg registreres i en europæisk database (EUDRACT), hvortil kun kompetente myndigheder, Det Europæiske Agentur for Lægemedelvurdering og Kommissionen har adgang, 6) alle alvorlige utilsigtede hændelser (Fig. 1) indberettes af investigator til sponsor og herfra til Lægemedelstyrelsen og videnskabetisk komité, Lægemedelstyrelsen rapporterer disse til en europæisk database, 7) der aflægges årlig rapport fra sponsor til Lægemedelstyrelsen og videnskabetisk komité om alle alvorlige utilsigtede hændelser og forsøgspersonernes

- Død
- Livstruende, dvs. i livsfare
- Nødvendiggør eller forlænger indlæggelse
- Resulterer i vedvarende eller betydelig svækkelse/inkapacitet
- Medfødt anomali
- Vigtig medicinsk begivenhed, som udgør en risiko for patienten, eller som kræver medicinsk intervention for at undgå en af ovennævnte hændelser.

Fig. 1. Alvorlige utilsigtede hændelser ifølge GCP, som kræver indberetning til sponsor og derfra videre til Lægemedelstyrelsen og videnskabetisk komité.

God klinisk (forsknings)praksis er en internationalt anerkendt etisk og videnskabelig kvalitetsstandard, som skal overholdes ved udformning, gennemførelse, registrering og anmeldelse af kliniske forsøg, som indebærer deltagelse af forsøgspersoner. Overholdelse af denne standard sikrer, at forsøgspersoners rettigheder, sikkerhed og velfærd beskyttes, og at data fra de kliniske forsøg er troværdige.

sikkerhed, 8) sponsor rapporterer afslutning af forsøg til Lægemedelstyrelsen og videnskabetisk komité, 9) fremstilling, mærkning og import af testpræparater følger *good manufacturing practice* (GMP), og 10) særregler for forsøg med genterapi, somatisk celleterapi, xenogen celleterapi eller lægemidler, som indeholder genmodificerede organismer, følges.

Detaljerede vejledninger vedrørende implementeringen af direktivet er under udarbejdelse og findes på <http://pharmacos.eudra.org/F2/pharmacos/dir200120ec.htm/> sept. 2002.

Den lovgivning, som skal indarbejde GCP-direktivet i dansk lov, foreligger som forslag. Vedtages dette forslag bliver GCP-direktivet en del af dansk lov med virkning fra den 1. maj 2003.

Direktivets konsekvenser for den kliniske forsker

Direktivet får de største konsekvenser for forsøg, hvor den kliniske forsker både er investigator og sponsor. Ud over fortsat anmeldelse til Lægemedelstyrelsen, videnskabetisk komité og Datatilsynet skal forskeren også: 1) have udarbejdet *standard operating procedures* (SOP'er) for den lokale implementering af GCP. SOP'er er dokumenter, som nøje beskriver de enkelte trin for et forsøgs udformning, gennemførelse, analyse og rapportering. SOP'er kan fraviges, men dette skal dokumenteres, 2) foranstalte monitorering af forsøget. Ifølge GCP skal monitorering tilpasses det enkelte forsøg. En monitor kan ansættes af en sponsor eller købes via en *contract research organisation* eller en offentlig GCP-enhed (5). Det er sponsors opgave at sikre, at monitor er kvalificeret. Monitor skal sikre, at investigatorer, produktet der undersøges, deltageraccept og data overholder GCP. Monitor rapporterer skriftligt til sponsor, 3) overveje kvalitetssikring af forsøgsorganisationen (auditering), herunder SOP'er, forsøgsprotokoller, monitorering samt enkelte forsøg. Det er sponsors opgave at sikre, at auditøren er kvalificeret. Auditøren skal være uafhængig af sponsor. Auditøren udfærdiger en auditeringsrapport, og 4) være forberedt på Lægemedelstyrelsens inspektioner.

Den kliniske forsker bliver hermed sat på større opgaver. Forskeren må forvente at skulle skaffe flere midler for at få kliniske forsøg gennemført. Der er derfor et stort behov for at der oprettes offentlige GCP-enheder (5), der kan yde service til og monitorere kliniske lægemiddelforsøg. Disse tiltag vil forhåbentlig bedre den metodiske kvalitet af klinisk forskning (3, 4, 6-8).

Det er sponsors opgave at sikre, at forsøg er tilstrækkeligt monitorerede. Omfanget af og måden hvorpå monitorering bør foregå, skal baseres på overvejelser om forsøgets formål, design, kompleksitet, blinding, størrelse, og effektmål. Generelt er der behov for monitorering før, under og efter et forsøg. Imidlertid kan sponsor i særlige tilfælde beslutte, at central monitorering sammen med procedurer som f.eks. træning og oplæring af investigatore og skrevne instrukser kan sikre, at forsøget gennemføres i overensstemmelse med GCP. Statistisk tilfældig udvælgelse kan være en acceptabel måde at udvælge data til verifikation.

Direktivets konsekvenser for lægemiddelindustrien

Lægemiddelindustrien har i en årrække fulgt GCP, har SOP'er og råder over en GCP-erfaren stab. Lægemiddelindustrien er derfor godt rustet til direktivets krav.

Men GCP bliver nu en del af lovgivningen og ikke blot en administrativ del af Lægemiddeloven. GCP kommer også til at omfatte fase IV-undersøgelser. Investigator får ansvar for at meddele utilsigtede hændelser til sponsor (industrien), som så har ansvaret for at meddele disse videre til de offentlige myndigheder. Hvis den fremtidige kommunikation mellem Lægemiddelstyrelsen og det videnskabetiske komité-system ikke bliver tilstrækkelig hurtig, kan industrien risikere at tabe tid.

Direktivet åbner dog også muligheder for industrien. Med en tiltagende GCP-professionalisering af investigatore vil sundhedsarbejdere fremstå som mere effektive samarbejdspartnere. Endvidere åbner fælles standarder og procedurer i EU op for nemmere gennemførlige multinationale forsøg.

Direktivets konsekvenser for patienten

Patienten vil i fase I-IV-lægemiddelforsøg være sikret samme kvalitet, hvad enten sponsor er industrien eller investigator. Et kvalitetsløft af både den industrisponsorerede og investigatorsponsorerede kliniske forskning har længe været påkrævet (3, 4, 6-8).

Håb for fremtiden

Jeg håber, at direktivet kan medvirke til et kvalitetsløft inden for de centrale områder, der påvirker estimeringen af interventionseffekter (3, 4, 6-8). Klinisk lægemiddelforskning bør ikke drukne i monitorering og inspektion af bagateller, som ikke har væsentlige videnskabelige eller kliniske konsekvenser. Det er endvidere mit håb, at indførelsen af GCP for lægemiddelforskning snarest må få afsmittende virkning på den øvrige kliniske interventionsforskning, f.eks. vedrørende kirurgi, fysioterapi og medicinske utensilier. Endelig bør direktivet omformuleres, så bevidstløse kan tilbydes indgang i kliniske lægemiddelforsøg (9).

Summary

Christian N. Gluud: The GCP Directive – consequences for clinical drug research.

Ugeskr Læger 2003;165:1662-4.

The contents and implications of the EU Directive on good clinical (research) practice (GCP) regarding drug trials are described. As of May 2003, clinical researchers in Denmark must have standard operation procedures, conduct monitoring, consider quality assurance, and expect inspections. The industry may be better prepared, but the Directive makes GCP part of the law and phase IV studies become subject to GCP. Patients will be assured the same quality in trials irrespective of the industry or investigator being the sponsor and may look forward to quality improvement of drug trials.

Reprints: *Christian N. Gluud*, Copenhagen Trial Unit, Center for Klinisk Interventionsforskning, Afsnit 7102, H:S Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, DK-2100 København Ø. E-mail: cgluud@ctu.rh.dk

Antaget den 12. februar 2003.

H:S Rigshospitalet, Copenhagen Trial Unit, Center for Klinisk Interventionsforskning, Afsnit 7102.

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. Kjaergard LL, Villumsen J, Gluud C. Reported methodological quality and discrepancies between large and small randomized trials in meta-analyses. *Ann Intern Med* 2001;135:982-9.
4. Jüni P, Altman DG, Egger M. Systematic reviews in health care: assessing the quality of controlled clinical trials. *BMJ* 2001;323:42-6.
5. Krogsgaard K, Andreasen PB. Hvordan får man etableret GCP-enheder i Danmark. *Ugeskr Læger* 2003;165:1665-7.
6. Kjaergard LL, Frederiksen S, Gluud C. Validity of randomized clinical trials in Gastroenterology from 1964-2000. *Gastroenterology* 2002;122: 1157-60.
7. Kjaergard LL, Gluud C. Funding, disease area, and internal validity of hepatobiliary randomised clinical trials. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2708-13.
8. Altman DG, Schulz KF, Moher D et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2001;134:663-94.
9. Singer EA, Müller M. Implications of the EU directive on clinical trials for emergency medicine. *BMJ* 2002;324:169-70.